

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**“ESTUDOS MECANÍSTICOS DE REAÇÕES DE  
CICLOADIÇÃO E CICLIZAÇÃO ATRAVÉS DE  
FERRAMENTAS EXPERIMENTAIS E TEÓRICAS”**

**Meire Yasuko Kawamura\***

Tese apresentada como parte dos  
requisitos para obtenção do título de  
DOUTORA EM CIÊNCIAS, área de  
concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

**Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira**

**Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab**

**\* bolsista FAPESP**

**São Carlos - SP**

**2022**





# UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia  
Programa de Pós-Graduação em Química

---

## Folha de Aprovação

---

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Meire Yasuko Kawamura, realizada em 22/02/2022.

### Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira (UFSCar)

Prof. Dr. Rodrigo Antonio Cormanich (UNICAMP)

Prof. Dr. Atualpa Albert Carmo Braga (USP)

Profa. Dra. Elisa Souza Orth (UFPR)

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab (UFSCar)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Química.

## **Agradecimentos**

A Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), ao Departamento de Química e ao Programa de Pós-Graduação em Química pelo suporte na conclusão deste curso de doutorado;

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de estudo concedida (processos 2017/01754-0 e 2019/14609-3) e também a CAPES e CNPq (processo 141314/2017-6) pelo aporte financeiro;

Ao professor Marco Antonio Barbosa Ferreira pelo incentivo e orientação ao longo do desenvolvimento deste projeto de pesquisa e confecção deste documento;

Aos colegas do laboratório pelo compartilhamento do conhecimento, colaboração coletiva e companheirismo no cotidiano de laboratório;

Aos professores da UFSCar pelo conhecimento compartilhado e contribuição para minha formação acadêmica;

Ao professor Robert Paton pela oportunidade de desenvolver parte do projeto em seu laboratório.

Ao professor Cláudio Francisco Tormena pela contribuição científica e disponibilização do laboratório e equipamentos para desenvolver parte do projeto. E sua aluna Thaís Mendonça Barbosa por toda ajuda fornecida durante esse período.

Aos queridos amigos e familiares por todo o apoio e suporte emocional que foram de grande importância para que esse trabalho pudesse ser concluído.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt – Acetato de Etila

AcOH - Ácido Acético

ATR - Attenuated Total Reflectance

Boc - Di-tert-butil dicarbonato

Cy - Cyclohexyl

DA - Diels-Alder

DCM - Diclorometano

DEPT - Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DIAS - Distortion/Interaction Activation Strain

DFT- Density Functional Theory

DMF - Dimetilformamida

DMSO - Dimetil sulfoxido

EDA - Energy Decomposition Analysis

ESI/MS - Electrospray Ionisation Mass Spectrometry

EWG - Electron Withdrawing Group

FID - Free Induction Decay

FMO - Frontier Molecular Orbital

GC - Gas Chromatography

HOMO - Highest Occupied Molecular Orbital

HPLC - High Performance Liquid Chromatography

HRMS - High-resolution Mass Spectrometry

HSQC - Heteronuclear Single Quantum Coherence

IEF - Integral Equation Formalism

IR - Infrared

IRC - Intrinsic Reaction Coordinate

KIE - Kinetic Isotope Effect

LUMO - Lowest Unoccupied Molecular Orbital

MCMM - Multi-corner Multi-mode

MEP - Minimum Energy Path

MO – Micro-ondas

MsCl – Cloreto de Mesila

TST - Transition State Theory

MCR - Multicomponent Reactions

NCI - Non-covalent Interactions

NOE - Nuclear Overhauser effect

PCM - Polarizable Continuum Model

PEG – Polietileno Glicol

PM3 - Parametric Method 3

PTSA - p-Toluenesulfonic Acid

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

SEP - Superfície de Energia Potencial

SMD - Solvation Model based on Density

TBAF - Tetra-n-Butylammonium Fluoride

TBDMS - Tert-butyldimethylsilyl

TFE - Trifluoretanol

THF - Tetrahydrofurano

TMS - Trimetilsilano

UV - Ultraviolet-visible

VMD - Visual Molecular Dynamics

VRI - Valley-ridge-inflection

ZPE - Zero-point Energy

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1. Energias eletrônicas de distorção, interação e total em kcal mol <sup>-1</sup> dos estados de transição TS1, TS2 e TS3.....	37
Tabela 1.2. Energias eletrônicas de distorção, interação e total em kcal mol <sup>-1</sup> dos estados de transição.....	39
Tabela 1.3. Sinais de multiplicidade de ressonância no espectro de DEPT.....	60
Tabela 1.4. Integrais dos espectros de <sup>13</sup> C para as amostras A, B e C recuperadas, e suas respectivas composições isotópicas com relação ao padrão. ....	85
Tabela 1.5. Integrais dos espectros de <sup>13</sup> C com adição de Cr(acac) <sub>3</sub> para as amostras A, B e C recuperadas, e suas respectivas composições isotópicas com relação ao padrão. ....	85
Tabela 1.6. Integrais dos espectros de DEPT55 para as amostras A, B e C recuperadas, e suas respectivas composições isotópicas com relação ao padrão. ....	85
Tabela 1.7. Integrais dos espectros de DEPT55 com adição de Cr(acac) <sub>3</sub> para as amostras A, B e C recuperadas, e suas respectivas composições isotópicas com relação ao padrão. ....	86
Tabela 1.8. KIE e erro associado ( $\Delta$ KIE) a partir dos valores de R/R <sub>0</sub> e equação 2.....	87
Tabela 1.9. Relação de tipo de experimento com seus respectivos tempos de experimento e razão sinal/ruído. ....	87
Tabela 1.10. Energias relativas calculadas para a reação de cicloadição entre $\beta$ -nitro-olefina <b>1</b> e BnN <sub>3</sub> ( <b>2</b> ), PhN <sub>3</sub> ( <b>4</b> ) e MeN <sub>3</sub> ( <b>6</b> ) em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMSO). ....	91
Tabela 1.11. KIE calculado para <b>TS-1</b> .....	94
Tabela 1.12. KIE calculado para <b>TS-2</b> .....	95
Tabela 1.13. KIE calculado para <b>TS-3</b> .....	95
Tabela 1.14. KIE calculado para <b>TS-4</b> .....	95

Tabela 1.15. Energias livres de Gibbs em Kcal mol <sup>-1</sup> relativas das estruturas em diferentes níveis de teoria para o uso de BnN <sub>3</sub> . Valores em [] representam barreiras energéticas.....	97
Tabela 1.16. Energias livres de Gibbs relativas em kcal mol <sup>-1</sup> calculadas para a reação de cicloadição entre azida de sódio <b>11</b> e nitro-olefinas <b>1</b> e <b>15</b> em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMF). Usou-se o programa GoodVibes para correção quasi-harmonica e ajuste de temperatura T = 333K.....	111
Tabela 1.17. Energias livres de Gibbs relativas em kcal mol <sup>-1</sup> calculadas para a reação de cicloadição entre ácido hidrazóico <b>14</b> e nitro-olefinas <b>1</b> e <b>15</b> em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMF). Usou-se o programa GoodVibes para correção quasi-harmonica e ajuste de temperatura T = 333K.....	113
Tabela 1.18. Condições avaliadas para preparação do $\alpha$ -nitro-estireno.....	119
Tabela 1.19. Condições avaliadas para a reação de cicloadição (3+2) entre $\alpha$ -nitro-olefina <b>20</b> e benzil azida <b>2</b> .....	121
Tabela 1.20. Avaliação da reação de cicloadição (3+2) entre $\alpha$ -nitro-olefina <b>20</b> e benzil azida <b>2</b> variando catalisador, solvente e quantidade de azida. ....	123
Tabela 1.21. Avaliação da reação de cicloadição (3+2) entre $\alpha$ -nitro-olefina <b>20</b> e benzil azida <b>2</b> assistida por micro-ondas.....	124
Tabela 1.22. Energias livres de Gibbs em kcal mol <sup>-1</sup> relativas calculadas para a reação de cicloadição entre $\alpha$ -nitro-olefina <b>20</b> e azidas <b>2</b> , <b>4</b> e <b>6</b> em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMF). Valores em [] representam barreiras energéticas.....	135
Tabela 2.1. Energias de diferentes conformeros para o intermediário <b>I</b> . ....	151
Tabela 2.2. Energias livres de Gibbs relativas em kcal mol <sup>-1</sup> das estruturas em diferentes níveis da teoria. Valores em [] representam barreiras energéticas...	163
Tabela 3.1. Condições para obtenção de velocidades iniciais variando a $\beta$ -nitro-olefina.....	184
Tabela 3.2. Condições para obtenção de velocidades iniciais variando a benzil azida. ....	186

Tabela 3.3. Determinação de $T_1$ .....	188
Tabela 4.1. Energias de ativação ( $\Delta E^\ddagger$ ), distorção ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) e interação ( $\Delta E_i^\ddagger$ ) para os dipolos com a nitro-olefina em M06-2X/def2-TZVP [IEF-PCM:DMSO]. As energias estão em kcal mol <sup>-1</sup> . .....	192

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Relação entre $\Delta E^\ddagger$ , $\Delta E_d^\ddagger$ e $\Delta E_i^\ddagger$ entre azidas e alcinos de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar. ....	35
Figura 1.2. Perfil da energia livre da reação de cicloadição de fenil azida e enamina. Figura adaptada da referência 29d.....	37
Figura 1.3. Estratégia de Bertozzi para a síntese de 1,2,3-triazóis usando de alcinos tensionados. ....	38
Figura 1.4. Estruturas de estado de transição avaliados por Houk para análise de interação/distorção. Figura obtida da referência 33. ....	38
Figura 1.5. Comparação das energias eletrônicas de distorção, interação e total entre o uso de grupo diazo e azida (dipolo) com diferentes dipolarófilos. Figura adaptada da referência 34.....	40
Figura 1.6. Potencial de Morse para dissociação de ligação C-H e C-D. ....	42
Figura 1.7. Coordenada de reação para um efeito isotópico cinético primário típico para C-H/C-D.....	43
Figura 1.8. KIE secundário normal, mudança de hibridização de carbono $sp^3$ para $sp^2$ .....	44
Figura 1.9. KIE secundário inverso, mudança de hibridização de carbono $sp^2$ para $sp^3$ .....	44
Figura 1.10. Valores experimentais de KIE obtidos por Singleton. a) composição isotópica ( $R/R_0$ ) de $^{13}C$ e $^2H$ recuperada relativa ao material de partido não reagido. b) KIE ( $k_H/k_D$ e $k_{12C}/k_{13C}$ ) calculado a partir dos resultados em a) e equação 2.....	46
Figura 1.11. Possibilidades de estado de spin para $I = 1/2$ . ....	48
Figura 1.12. Exemplificação da frequência de <i>Larmor</i> dependente da razão giromagnética e campo externo. ....	48
Figura 1.13. Vetor de magnetização resultante $M_0$ ao longo do eixo z.....	49
Figura 1.14. Pulso <i>flip</i> ou angulo <i>tip</i> para um pulso de $90^\circ$ e $180^\circ$ .....	50

Figura 1.15. Após pulso de $90^\circ$ , o conjunto de vetores individuais permanecem ao longo do eixo y e é dito que estão em coerência de fase.....	50
Figura 1.16. Resposta detectada na RMN, um decaimento de indução livre (FID) em que o sinal desaparece quando os spins do núcleo relaxam de volta ao equilíbrio térmico. ....	51
Figura 1.17. Sequência de pulso básico eco de spin. ....	52
Figura 1.18. Prótons quimicamente distintos, A e X, sujeitos à sequência simples de dois pulsos.....	52
Figura 1.19. Relaxação longitudinal ( $T_1$ ). ....	53
Figura 1.20. Tendência exponencial da recuperação da magnetização ( $M_z$ ) com o $T_1$ . ....	54
Figura 1.21. Sequência de recuperação de inversão para determinar $T_1$ . ....	55
Figura 1.22. Determinação de $T_1$ pela aplicação de um pulso de $180^\circ$ e posterior pulso de $90^\circ$ para observar magnetização. ....	55
Figura 1.23. Relaxação transversal ( $T_2$ ). ....	56
Figura 1.24. Elementos essenciais para pulso simples no experimento de RMN. ....	57
Figura 1.25. Métodos de desacoplamento para obtenção de RMN $^{13}\text{C}$ . ....	59
Figura 1.26. Sequencia de pulso para DEPT. ....	60
Figura 1.27. Sequência de pulso DEPT55 realizada por Jacobsen para medida quantitativa.....	61
Figura 1.28. Modelo de uma SEP que apresenta bifurcação com dois estados de transição sequenciais. Figura adaptada da referência 41. ....	63
Figura 1.29. Superfície de energia qualitativa para reação de substituição nucleofílica. Figura adaptada da referência 42. ....	64
Figura 1.30. Resultados experimentais da reação de DA cátion radical para o <i>trans</i> e <i>cis</i> -anetol. ....	65
Figura 1.31. Estudo computacional para a reação de DA cátion radical. ....	66

Figura 1.32. Relação entre número de trajetórias e “ <i>time gap</i> ” para a formação das ligações C-C que estão sendo formadas na reação. Figura adaptada da referência 44.....	67
Figura 1.33. Gráfico de contorno de energia (kcal mol <sup>-1</sup> ) para a reação de DA cátion radical para 150 trajetórias. As linhas azuis representam trajetórias que vão em direção a reagentes, as linhas vermelhas levam ao cicloaduto e os pontos pretos são as estruturas de partida. Figura adaptada da referência 44. ....	68
Figura 1.34. Sistemas reacionais para estudo mecanístico da reação de cicloadição entre β-nitro-olefinas e azidas.....	69
Figura 1.35. Esquema geral de espectroscopia de ATR.....	74
Figura 1.36. Espectro do bruto da reação entre β-nitro-olefina <b>1</b> e benzil azida <b>2</b> utilizando DMF à 90°C. ....	76
Figura 1.37. Espectro do bruto da reação entre β-nitro-olefina <b>1</b> e benzil azida <b>2</b> utilizando DMSO à 90°C. ....	77
Figura 1.38. Perfil reacional da reação entre β-nitro-olefina <b>1</b> e benzil azida <b>2</b> em DMSO (1,0 M) e à 110oC, através de monitoramento por RMN de <sup>1</sup> H durante 24 horas. ....	78
Figura 1.39. Método de quantificação por padronização interna.....	79
Figura 1.40. Comparação do perfil reacional da reação entre β-nitro-olefina <b>1</b> e benzil azida <b>2</b> com e sem catalisador através de monitoramento por HPLC. ....	80
Figura 1.41. a) Obtenção da ordem da reação com relação à β-nitro-olefina. b) Obtenção da ordem da reação com relação à benzil azida.....	82
Figura 1.42. Obtenção da constante de velocidade da reação entre β-nitro-olefina <b>1</b> e benzil azida <b>2</b> .....	83
Figura 1.43. Espectro de RMN <sup>13</sup> C da β-nitro-olefina. ....	84
Figura 1.44. Possíveis estados de transição para a etapa determinante da reação entre β-nitro-olefina <b>1</b> e benzil azida <b>2</b> . ....	88

Figura 1.45. Geometrias das estruturas de estado de transição para a reação de cicloadição entre $\beta$ -nitro-olefina <b>1</b> e $\text{BnN}_3$ ( <b>2</b> ), $\text{PhN}_3$ ( <b>4</b> ) e $\text{MeN}_3$ ( <b>6</b> ) em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMSO). Comprimento de ligação em Å.....	92
Figura 1.46. Orbitais HOMO e LUMO para as azidas $\text{BnN}_3$ ( <b>2</b> ) e $\text{PhN}_3$ ( <b>4</b> ) e para a nitro-olefina <b>1</b> .....	94
Figura 1.47. Valores de KIE obtidos experimentalmente a partir de RMN $^{13}\text{C}$ de abundância natural comparado com valores calculados para <b>TS-1</b> .....	96
Figura 1.48. (a) Análise DIAS; (b) EDA; (c) Interações HOMO-LUMO; para <b>TS1</b> para reação de cicloadição entre $\text{BnN}_3$ ( <b>2</b> ) e $\beta$ -nitroestireno ( <b>1</b> ).....	99
Figura 1.49. Análise DIAS para os dipolos <b>2</b> , <b>4</b> e <b>6</b> com $\beta$ -nitroestireno <b>1</b> (linhas pretas, energias de ativação; flecha azul, energias de distorção de azida; flecha verde, energias de distorção de $\beta$ -nitroestireno ( <b>1</b> ); flecha vermelha, energias de interação). Energias em $\text{kcal mol}^{-1}$ . A figura mostra os ângulos de N-N-N e as médias das distâncias C-N no estado de transição de <b>TS1</b> e <b>TS3</b> . Calculado em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMSO). .....	100
Figura 1.50. Coordenada de reação intrínseca (IRC) para <b>TS4</b> , que envolve a etapa de eliminação de $\text{HNO}_2$ para $\text{BnN}_3$ ( <b>2</b> ).....	101
Figura 1.51. Mecanismo da reação de descarboxilação de $\beta$ -cetoácidos de forma concertada e por etapas. ....	102
Figura 1.52. (a) Número de trajetórias em função do tempo de clivagem de C-N (vermelho) e C-H (azul). As linhas pretas são os tempos médios de C-N e C-H e a linha verde é o ponto de partida TS das trajetórias; (b) Gráfico de contorno de energia ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) com 29 trajetórias produtivas em função dos comprimentos de ligação C-N e C-H; (c) Gráfico 3D de 29 trajetórias produtivas; (d) trajetória arbitrária individual em função de C-N, C-H e O-H; Os pontos verdes são as estruturas iniciais. As linhas vermelhas e azuis são as trajetórias para trás e para frente, respectivamente. A linha preta em (b) e (c) representa o IRC do <b>TS4</b> ..	104
Figura 1.53. Trajetórias de “recrossing” de produtos para produtos, as linhas azuis representam trajetórias propagadas para frente e as linhas vermelhas	

representam trajetórias propagadas para trás, ambas vão em direção aos produtos.....	106
Figura 1.54. Perfil reacional para reação entre $\beta$ -nitro-olefina e azida de sódio em condições com e sem PTSA, monitorada por HPLC. ....	108
Figura 1.55. Perfil de energia em kcal mol <sup>-1</sup> para a reação de cicloadição entre azida de sódio <b>11</b> e nitro-olefinas <b>1</b> e <b>15</b> em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMF). ....	112
Figura 1.56. Perfil de energia em kcal mol <sup>-1</sup> para a reação de cicloadição entre ácido hidrazóico <b>14</b> e nitro-olefinas <b>1</b> e <b>15</b> em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMF). ....	113
Figura 1.57. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) e comparação com literatura do triazol <b>8</b> . ....	122
Figura 1.58. Estruturas de estado de transição para o uso de $\alpha$ -nitro-olefina e diferentes azidas orgânicas (BnN <sub>3</sub> , PhN <sub>3</sub> e MeN <sub>3</sub> ). ....	134
Figura 2.1. Perfil de energia para a reação de Ugi em metanol e tolueno calculado por Fleurat-Lessard e colaboradores. Figura adaptada da referência 73. ....	141
Figura 2.2. Primeira reação de Ugi enantiosseletiva.....	142
Figura 2.3. Reações diastereosseletiva de compostos <i>N</i> -heterocíclicos por Riguet e Banfi. ....	143
Figura 2.4. Heterocíclicos sintetizados empregando a reação de Ugi diastereosseletiva. ....	146
Figura 2.5. Síntese de tetraidropiridinas por Paixão e colaboradores utilizando a reação de Ugi diastereosseletiva. ....	147
Figura 2.6. Síntese de ciclopentenos por Paixão e colaboradores utilizando a reação de Ugi diastereosseletiva. ....	147
Figura 2.7. Perfil energético em kcal mol <sup>-1</sup> da Reação I para obtenção de tetraidropiridinas de forma diastereosseletiva.....	152
Figura 2.8. IRC do estado de transição <b>TS-2</b> . ....	153

Figura 2.9. Análise de NCI para as estruturas <b>TS-2</b> e <b>TS-3</b> . Superfícies em verdes representam interações atrativas e superfícies em vermelho representam interações repulsivas. ....	154
Figura 2.10. Estruturas de estado de transição para o mecanismo da Reação I. ....	155
Figura 2.11. Perfil energético em kcal mol <sup>-1</sup> da Reação II calculadas em B3LYP-D3/def2-tzvp/IEF-PCM. ....	158
Figura 2.12. Estruturas e energias livres de Gibbs relativas em kcal mol <sup>-1</sup> para os confômeros de <b>I-1</b> . ....	159
Figura 2.13. Análise de NCI para os estados de transição <b>TS-8</b> e <b>TS-8'</b> . Superfícies em verdes representam interações atrativas e superfícies em vermelho representam interações repulsivas. ....	160
Figura 3.1. Cromatograma para separação dos analitos: padrão interno, β-nitro-olefina, benzil azida e 1,5-difenil-1H-1,2,3-triazol. ....	180
Figura 3.2. Curvas de calibração para cada analito. ....	181
Figura 3.3. Cromatograma para separação dos analitos: padrão interno, β-nitro-olefina, 1,3,5-triarilbenzeno (trímero) e 5-fenil-1H-1,2,3-triazol. ....	182
Figura 3.4. Curvas de calibração para cada analito. ....	183
Figura 3.5. Curvas para variação de concentração da β-nitro-olefina. ....	185
Figura 3.6. Curvas para variação de concentração da benzil azida. ....	187
Figura 4.1. Estruturas dos estados de transição do <b>TS4</b> usando def2-TZVP e 6-31+g (d) como função de base. ....	193
Figura 4.2. Distribuição de Boltzmann dos comprimentos de ligação das estruturas de TS4 iniciais para a) ligação C-H e b) ligação C-N. ....	194
Figura 4.3. Time gap médio entre a formação da primeira e segunda ligação para a) ligação C-H e b) ligação C-N. ....	194
Figura 4.4. Plote dos comprimentos de ligação O-H vs C-N para 29 trajetórias produtivas. Trajetórias para trás (vermelho); Trajetórias para frente (azul); Estrutura inicial do TS (pontos verdes); IRC (linha preta). ....	195

Figura 4.5. Plote dos comprimentos de ligação O-H vs C-H para 29 trajetórias produtivas. Trajetórias para trás (vermelho); Trajetórias para frente (azul); Estrutura inicial do TS (pontos verdes); IRC (linha preta) .....	195
Figura 4.6. Plote do angulo C-H-O vs ligação C-H para 29 trajetórias produtivas. Trajetórias para trás (vermelho); Trajetórias para frente (azul); Estrutura inicial do TS (pontos verdes); IRC (linha preta).....	196
Figura 4.7. Trajetórias realizadas para o ponto de mínimo (reagente). Trajetórias para trás (vermelho); Trajetórias para frente (azul); Estrutura inicial do TS (pontos pretos).....	196
Figura 4.8. Exemplo de uma trajetória arbitrária em função das ligações C-N e C-H.....	197

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.1 Isômeros do triazol e seus respectivos tautômeros.....	26
Esquema 1.2. Estratégias para obtenção de triazóis 1,4 e 1,5 substituídos.....	28
Esquema 1.3. Mecanismo proposto para a reação de cicloadição empregando cobre para obtenção do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído. ....	29
Esquema 1.4. Mecanismo proposto para a reação de cicloadição empregando rutênio para obtenção do 1,2,3-triazol 1,5-dissubstituído. ....	30
Esquema 1.5. Estratégia catalítica “metal-free” para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos e estudo teórico do mecanismo da reação de cicloadição. ....	31
Esquema 1.6. Reações de cicloadições da literatura para síntese de 1,2,3-triazóis utilizando nitro-olefinas e $RN_3$ .....	32
Esquema 1.7. Reações de cicloadições da literatura para preparação de <i>NH</i> -1,2,3-triazóis utilizando nitro-olefinas e $NaN_3$ . ....	33
Esquema 1.8. Classificação de dipolos em reações de cicloadição 1,3-dipolar..	34
Esquema 1.9. Reação de cicloadição entre fenil azida e enamina derivada da acetofenona e piridina. ....	36
Esquema 1.10. Preparação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos pelo uso de $\alpha$ -nitro-olefinas. ....	69
Esquema 1.11. Reação de cicloadição entre $\beta$ -nitro-olefina <b>1</b> e benzil azida <b>2</b> utilizando PTSA como catalisador em temperaturas diferentes: a) 60°C e b) 110-130°C.....	71
Esquema 1.12. Reação de cicloadição entre $\beta$ -nitro-olefina <b>1</b> e benzil azida <b>2</b> sem utilizar catalisador e temperatura de 130°C. ....	72
Esquema 1.13. Reação de cicloadição entre $\beta$ -nitro-olefina <b>1</b> e benzil azida <b>2</b> sem catalisador e em maior concentração (1,0 M) para acompanhamento por ATR.....	74
Esquema 1.14. Avaliação da reação entre $\beta$ -nitro-olefina <b>1</b> e benzil azida <b>2</b> nos solventes tolueno e anisol para acompanhamento por ATR. ....	75

Esquema 1.15. Reação entre $\beta$ -nitro-olefina <b>1</b> e benzil azida <b>2</b> à temperatura mais baixa (90°C) em dois solventes diferentes (DMF e DMSO) para acompanhamento por RMN. ....	75
Esquema 1.16. Condição reacional da reação entre $\beta$ -nitro-olefina <b>1</b> e benzil azida <b>2</b> para acompanhamento por RMN. ....	78
Esquema 1.17. Condição reacional da reação entre $\beta$ -nitro-olefina <b>1</b> e benzil azida <b>2</b> para monitoramento por HPLC com e sem catalisador. ....	80
Esquema 1.18. Caminhos reacionais para a reação de cicloadição entre $\beta$ -nitro-olefina e azidas orgânica. ....	90
Esquema 1.19. Reação de ciclotrimerização para formação de 1,3,5-triarilbenzeno usando $\beta$ -nitro-olefina e azida de sódio. ....	107
Esquema 1.20. Condição reacional para reação entre $\beta$ -nitro-olefina e azida de sódio com e sem PTSA, monitorada por HPLC. ....	107
Esquema 1.21. Caminhos reacionais utilizando como 1,3-dipolo a azida de sódio <b>11</b> , representando condição sem ácido; e ácido hidrazóico <b>14</b> , representando condição ácida na reação com nitro-olefinas. ....	109
Esquema 1.22. Diferentes condições reacionais para a reação de cicloadição entre azida de sódio <b>11</b> e nitro-olefinas <b>1</b> e rendimentos obtidos experimentalmente. ....	114
Esquema 1.23. Mecanismo para etapas subsequentes à adição de Michael. Energias livres de Gibbs relativas em kcal mol <sup>-1</sup> calculados no nível de teoria M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMSO). Usou-se o programa GoodVibes para correção quasi-harmonica e ajuste de temperatura T = 333K. ....	115
Esquema 1.24. Uso de $\alpha$ -nitro-olefinas para síntese de 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído. ....	117
Esquema 1.25. Reação de Henry para síntese de $\alpha$ -nitro-olefinas. ....	117
Esquema 1.26. Preparação do nitroálcool <b>19a</b> e da azida benzílica <b>2</b> . ....	118
Esquema 1.27. Proposta de Leseticky para mecanismo de isomerização do $\alpha$ -nitro-estireno para o $\beta$ -nitro-estireno. ....	120

Esquema 1.28. Geração “in situ” da $\alpha$ -nitro-olefina na reação de cicloadição (3+2).....	120
Esquema 1.29. Avaliação da reação de cicloadição (3+2) entre $\alpha$ -nitro-olefina <b>20</b> e benzil azida <b>2</b> trocando o grupo de saída -OAc por -OCOCF <sub>3</sub> . ....	125
Esquema 1.30. Condições e rendimentos para a preparação de azidas alquílicas. ....	126
Esquema 1.31. Mecanismo da reação para preparação de azidas arílicas. ....	126
Esquema 1.32. Retrossíntese para preparação do substrato <b>21</b> .....	127
Esquema 1.33. Condições e rendimentos para a preparação dos haletos de benzilas substituídos. ....	127
Esquema 1.34. Primeiro método avaliado para reação de nitração e obtenção dos nitroalcanos. ....	128
Esquema 1.35. Segundo método para reação de nitração e obtenção dos nitroalcanos. ....	128
Esquema 1.36. Preparação do nitrito de sódio a partir de nitrato de prata e nitrito de sódio. ....	128
Esquema 1.37. Terceiro método para reação de nitração e obtenção dos nitroalcanos. ....	129
Esquema 1.38. Quarto método para reação de nitração e obtenção dos nitroalcanos. ....	129
Esquema 1.39. Reação de Henry seguida de reação de acetilação para obtenção dos nitroacetatos.....	130
Esquema 1.40. Escopo da reação entre azidas orgânica e $\alpha$ -nitro-olefinas. ....	131
Esquema 1.41. Possíveis caminhos reacionais para a reação de cicloadição de $\alpha$ -nitro-olefina e azidas orgânicas.....	132
Esquema 2.1. Comparação da reação de Passerini e da reação de Ugi.....	139
Esquema 2.2. Mecanismo para os dois caminhos diferentes da reação de Ugi.	140
Esquema 2.3. Estratégia de variantes diastereosseletivas da reação de Ugi desenvolvida por Paixão e colaboradores. ....	144

Esquema 2.4. Estratégia de Paixão e colaboradores para reação de Ugi diastereosseletiva. ....	145
Esquema 2.5. Reações que foram realizadas as investigações do mecanismo por DFT. ....	148
Esquema 2.6. Reação I - síntese de tetraidropiridinas. ....	149
Esquema 2.7. Etapas elementares do mecanismo da Reação I para obtenção de tetraidropiridinas de forma diastereosseletiva.....	150
Esquema 2.8. Reação II - síntese de ciclopentenos.....	156
Esquema 2.9. Etapas elementares do mecanismo para obtenção de ciclopentenos (Reação II) avaliadas por DFT.....	157
Esquema 2.10. Identificação por GC-MS da formação da espécie <b>6</b> .....	162

## Resumo

ESTUDOS MECANÍSTICOS DE REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO E CICLIZAÇÃO ATRAVÉS DE FERRAMENTAS EXPERIMENTAIS E TEÓRICAS. *Parte 1:* A reação de cicloadição 1,3-dipolar utilizando nitro-olefinas e azidas surgiu como uma importante alternativa para a síntese de 1,2,3-triazol. Neste trabalho foi racionalizado as tendências de regioseletividade/reatividade por meio de uma exploração experimental e teórica. Cálculos de DFT revelaram que o 1,5-triazol é favorável, com a etapa de cicloadição limitante de velocidade e alta assincronia. Estudos cinéticos corroboraram com esses resultados, apontando uma lei de velocidade de 2º ordem, e efeito cinético isotópico de  $^{13}\text{C}$  (KIE) em abundância natural com efeito normal significativo para os centros olefinicos conjugados (1,0216 para  $\text{C}_{1\beta\text{-nitro}}$  e 1,0158 para  $\text{C}_{2\alpha\text{-nitro}}$ ). As análises de distorção/interação (DIAS) e decomposição de energia (EDA) revelaram a regioseletividade desta reação, demonstrando um TS mais precoce e menos distorcido para o 1,5-triazol preferido em comparação com o regioisômero 1,4-triazol, a interação é favorecida em 1,5-triazol principalmente devido a interações em dispersão ( $E_{\text{disp}}$ ) e eletrostáticas ( $E_{\text{elec}}$ ). Além disso, exploramos os aspectos mecanísticos da etapa elementar de eliminação de  $\text{HNO}_2$  usando cálculos de dinâmica quase-clássica, os cálculos indicaram um mecanismo dinamicamente por etapas com existência de um intermediário catiônico. Os estudos da reação entre nitro-olefinas e azida de sódio revelaram que o ácido de Bronstead tem papel fundamental no caso do uso de nitro-olefina dissustituídas, de forma a controlar as espécies reativas, favorecendo o caminho que leva ao 1,2,3-NH-triazol em prol do caminho que leva aos adutos de Michael. Em outra vertente do trabalho, um estudo sistemático levou a preparação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissustituídos pelo uso de  $\alpha$ -nitro-olefinas geradas *in situ* a partir de nitro-acetatos. *Parte 2:* As reações multicomponentes (MCRs) têm se destacado como uma importante ferramenta para a comunidade sintética devido a grande diversidade e complexidade geradas em uma única etapa reacional. A reação de Ugi e suas variantes são estratégias únicas, que permitem a introdução de uma função amida na arquitetura molecular. No entanto, apesar das vantagens oferecidas por essas reações, a falta de controle estereoquímico é sua principal limitação. Nesse sentido, esta parte do projeto visou avaliar o mecanismo por estudos teóricos por DFT de duas variantes da reação de Ugi que apresenta indução de assimetria por controle de hemiacetais enantioenriquecidos. Foi demonstrado que a diastereoseletividade da reação ocorre devido a interações não covalentes, e que devido a interações estéricas obteve-se produtos diferentes: tetraidropiridina para substituição  $\text{R1} = \text{Ph}$  e ciclopenteno para  $\text{R1} = \text{Me}$ .

## Abstract

MECHANISTIC STUDIES OF CYCLOADDITION AND CYCLIZATION REACTIONS THROUGH EXPERIMENTAL AND THEORETICAL TOOLS. *Part 1:* The 1,3-dipolar cycloaddition of nitroolefin and azides have emerged as an important approach for the synthesis of 1,2,3-triazole. We describe the rationalization of the regioselectivity/reactivity trends of this reaction by an experimental and theoretical exploration. DFT calculations revealed 1,5-triazole is favorable, with the rate-limiting cycloaddition step showing high asynchronicity. Kinetic studies corroborated these results, pointing to a second-order velocity law, and  $^{13}\text{C}$  kinetic isotopic effect (KIE) at natural abundance with a significant normal effect for the conjugated olefinic centers (1.0216 for  $\text{C1}_{\beta\text{-nitro}}$  and 1.0158 for  $\text{C2}_{\alpha\text{-nitro}}$ ). Distortion/interaction-activation strain (DIAS) and energy decomposition (EDA) analysis disclosed the regioselectivity of this reaction, showing an earlier and less distorted TS for preferred 1,5-triazole compared to 1,4-triazole regioisomer, and the interaction is favored in 1,5-triazole mainly due to on dispersion ( $E_{\text{disp}}$ ) and electrostatic ( $E_{\text{elec}}$ ) interactions. Additionally, we explored the mechanistic aspects of the  $\text{HNO}_2$  elimination elementary step by using quasi-classical dynamics calculations, the calculations indicate a dynamically stepwise mechanism, indicating an existence of a carbocation intermediate. Studies of the reaction between nitro-olefins and sodium azide revealed that Bronstead acid plays a fundamental role for disubstituted nitro-olefins, controlling the reactive species, wherein the path that leads to 1,2,3-NH-triazole is favorable comparing with the path that leads to Michael's adducts. A systematic study has led to the preparation of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles by the use of  $\alpha$ -nitroolefins generated *in situ*. *Part 2:* Multicomponent reactions (MCRs) have shown great potential as important tools for the synthetic organic chemistry due to the possibility of diversity and complexity generation in a single step. Among these reactions, the Ugi reaction and its variants are unique strategies that allow the introduction of an amide function in the molecular architecture. Despite the huge advantages offered by these reactions, the lack of stereocontrol is its main limitation. Therefore, this part of the project aimed to evaluate the mechanism of these transformations through theoretical DFT studies of two Ugi reaction variants. It was shown that the diastereoselectivity occurs due to non-covalent interactions, and that due to steric interactions different products were obtained: tetrahydropyridine for  $\text{R1} = \text{Ph}$  and cyclopentene for  $\text{R1} = \text{Me}$  substitution.

# Sumário

<b>1 - ESTUDOS EXPERIMENTAIS E TEÓRICOS EM REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO (3+2) DE AZIDAS A NITRO-OLEFINAS .....</b>	<b>25</b>
<b>1.1 - INTRODUÇÃO .....</b>	<b>25</b>
1.1.1 - 1,2,3-TRIAZOL .....	26
1.1.2 - MÉTODOS CLÁSSICOS PARA A SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZOL .....	27
1.1.3 - REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO .....	33
1.1.4 - EXEMPLOS RECENTES DE ESTUDOS MECANÍSTICOS DA REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO .....	36
1.1.5 - EFEITO ISOTÓPICO CINÉTICO.....	40
1.1.6 - ESPECTROMETRIA DE RMN .....	47
1.1.7 - DINÂMICA MOLECULAR .....	61
<b>1.2 - OBJETIVOS.....</b>	<b>69</b>
<b>1.3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>70</b>
1.3.1 - BENZIL AZIDA .....	71
1.3.2 - ESTUDO TEÓRICO PARA AZIDAS ORGÂNICAS .....	88
1.3.3 - DINÂMICA MOLECULAR .....	100
1.3.4 - AZIDA DE SÓDIO .....	106
1.3.5 - PREPARAÇÃO DE 1,2,3-TRIAZÓIS 1,4-DISSUBSTITUÍDOS PELO USO $\alpha$ -NITROOLEFINAS.....	116
<b>1.4 - CONCLUSÃO.....</b>	<b>136</b>
<b>2 - ESTUDO MECANÍSTICO POR DFT DE VARIANTES INTRAMOLECULARES DA REAÇÃO DE UGI.....</b>	<b>138</b>
<b>2.1 - INTRODUÇÃO .....</b>	<b>138</b>
2.1.1 - REAÇÕES DE UGI ESTEREOSSELETIVAS.....	142
<b>2.2 - OBJETIVOS.....</b>	<b>148</b>
<b>2.3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>149</b>
2.3.1 - ESTUDO MECANÍSTICO DA VARIANTE INTRAMOLECULAR DA REAÇÃO DE UGI PARA SÍNTESE DE TETRAIDROPIRIDINAS .....	149
2.3.2 - ESTUDO MECANÍSTICO DA VARIANTE INTRAMOLECULAR DA REAÇÃO DE UGI PARA SÍNTESE DE CICLOPENTENOS .....	156
<b>2.4 - CONCLUSÃO.....</b>	<b>164</b>
<b>3 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL .....</b>	<b>165</b>

<b>3.1 - MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>165</b>
<b>3.2 - PROTOCOLO GERAL PARA SÍNTESE DE TRIAZOL A PARTIR DA BENZIL AZIDA .....</b>	<b>166</b>
<b>3.3 - PROTOCOLO GERAL PARA SÍNTESE DE NH-TRIAZOL A PARTIR DA AZIDA DE SÓDIO.....</b>	<b>166</b>
<b>3.4 - EXPERIMENTOS CINÉTICOS .....</b>	<b>179</b>
3.4.1 - MONITORAMENTO POR HPLC .....	179
3.4.2 - MÉTODO DIFERENCIAL DE VELOCIDADES INICIAIS PARA DETERMINAÇÃO DE ORDEM E CONSTANTE DE VELOCIDADE .....	184
3.4.3 - ESTUDO DE KIE DE ABUNDÂNCIA NATURAL DE <sup>13</sup> C .....	187
<b><u>4 - MÉTODOS COMPUTACIONAIS .....</u></b>	<b><u>189</u></b>
4.1 - CÁLCULO TEÓRICO DE KIE DE ABUNDÂNCIA NATURAL DE C-13 .....	189
4.2 - ANÁLISE DE INTERAÇÃO/DISTORÇÃO DOS ESTADOS DE TRANSIÇÃO DAS REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO .....	191
4.3 - SIMULAÇÕES DE DINÂMICA MOLECULAR PARA O ESTADO DE TRANSIÇÃO DE ELIMINAÇÃO DO GRUPO NITRO..	192
<b><u>5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</u></b>	<b><u>198</u></b>
<b><u>APÊNDICE.....</u></b>	<b><u>208</u></b>

# **1 - Estudos Experimentais e Teóricos em Reações de Cicloadição (3+2) de Azidas a Nitro-olefinas**

## **1.1 - Introdução**

Desde os anos 90, com a introdução do conceito de química verde, definida como “design de processos e produtos químicos para reduzir ou eliminar o uso e geração de substâncias perigosas”, aumentou-se a preocupação pelo desenvolvimento de novas abordagens para síntese de compostos orgânicos de forma mais eficiente e que causem menos riscos ao meio ambiente, tanto na indústria quanto no meio acadêmico.<sup>1</sup>

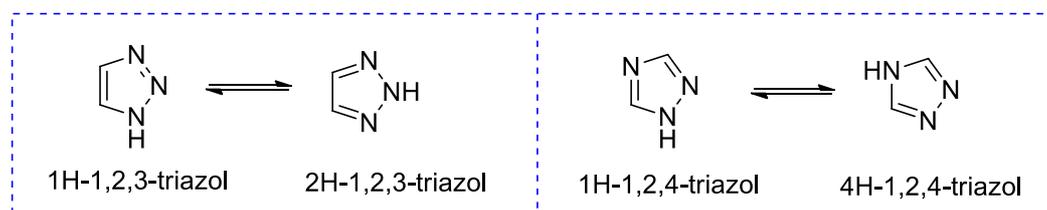
Neste sentido, ferramentas experimentais e teóricas de físico-química orgânica estão sendo cada vez mais requisitadas, tanto no desenvolvimento de novos processos químicos, quanto no melhoramento e compreensão de sistemas reacionais já estabelecidos. Ao se utilizar dessas ferramentas, tem-se um estudo mais direcionado e menos dispendioso, uma vez que, diversas propriedades intrínsecas à molécula ou à reação podem ser obtidas ou previstas através de estudos cinéticos e termodinâmicos.

Estudos experimentais e teóricos são grandes aliados dentro da síntese orgânica, principalmente em sistemas mais complexos envolvendo catálise. Métodos computacionais possibilitam entender e prever intermediários reativos, estados de transição, papel do catalisador, dentre outros. De fato, a abordagem computacional muitas vezes é mais rápida comparada com a experimental ou até mesmo a única maneira de compreender profundamente determinados sistemas.<sup>2</sup> Nessa mesma linha, modelos preditivos multidimensionais têm sido aplicados para otimização de protocolos em que se relacionam resultados empíricos de um conjunto de dados planejados e descritores físico-orgânicos para obter correlações dos parâmetros utilizados.<sup>3</sup>

Dentre um universo vasto de compostos orgânicos, destacamos os compostos heterocíclicos que são estruturas de forte impacto em todas as áreas da química, com especial ênfase na química orgânica e na química medicinal, devido às suas múltiplas propriedades.<sup>4</sup> Dentre esses compostos, cabe chamar atenção para o núcleo triazólico.

### 1.1.1 - 1,2,3-Triazol

Os triazóis são compostos heterocíclicos aromáticos que tem em sua estrutura um anel de 5 membros, sendo 3 átomos de nitrogênio e 2 átomos de carbono. Há duas possibilidades de isômeros para sua estrutura, o 1,2,3-triazol e o 1,2,4-triazol, ambos apresentam estruturas tautoméricas (Esquema 1.1).<sup>5</sup>



Esquema 1.1 Isômeros do triazol e seus respectivos tautômeros.

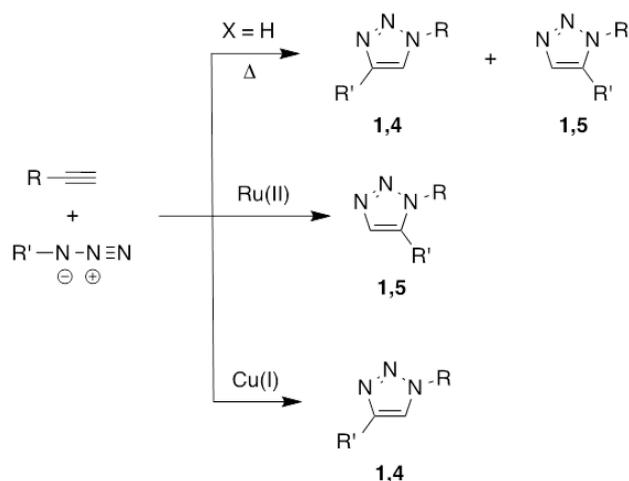
A estabilidade dos 1,2,3-triazóis frente à degradação metabólica, a capacidade de fazer ligações de hidrogênio, bem como a maior solubilidade que os triazóis conferem ao composto a ele ligado, os tornam interessantes alvos para a química medicinal. Como exemplo, estes núcleos podem realizar ligações biomoleculares, utilizando-os como “linker” para conectar dois farmacóforos para formar um fármaco bifuncional. Também podem atuar como bioisómeros não clássico de frações amida.<sup>6</sup>

Apesar do 1,2,3-triazol não ser conhecido em nenhum produto natural, ele apresenta várias propriedades biológicas interessantes como antifúngico, antimicrobiano, antituberculose, anticancer, antiinflamatório, analgésico, antiviral, dentre outros. Além da aplicação na indústria farmacêutica e agroquímica, os 1,2,3-triazóis também tem amplo uso em diversos setores industriais, atuando como corantes, inibidores de corrosão, fotoestabilizadores e lubrificantes.<sup>7</sup>

Do ponto de vista sintético, a síntese dos 1,2,3-triazóis substituídos se tornaram bem conhecidos pelo conceito de transformação orgânica denominado de “Click Chemistry” introduzido por Sharless.<sup>8</sup> “Click Chemistry” descreve um conjunto de reações químicas altamente seguras e seletivas para gerar substâncias de forma rápida e com segurança a partir de pequenas moléculas, envolvendo em muitos casos a ligações de heteroátomo (C-X-C). A reação deve ser modular, ampla em escopo, dar rendimentos muitos altos com uma variedade de materiais de partida, o subproduto deve ser facilmente removido sem a necessidade de métodos cromatográficos e ser estereoespecífica. Quanto ao processo, as características incluem condições reacionais simples, não ter sensibilidade à água ou oxigênio, reagentes facilmente disponíveis, não usar solventes ou usar solventes verdes, e ser de fácil purificação.

### **1.1.2 - Métodos clássicos para a síntese de 1,2,3-triazol**

Muitos métodos de síntese para a preparação do núcleo triazol são encontrados na literatura. A metodologia mais comum é a reação de cicloadição de Huisgen que fornece misturas de 1,2,3-triazóis 1,4- e 1,5-dissubstituídos.<sup>9</sup> Posteriormente, foram desenvolvidos métodos que utilizam cobre<sup>10</sup> e rutênio<sup>11</sup> como catalisadores, fornecendo 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituído e 1,2,3-triazóis 1,5 dissubstituído, respectivamente (Esquema 1.2).

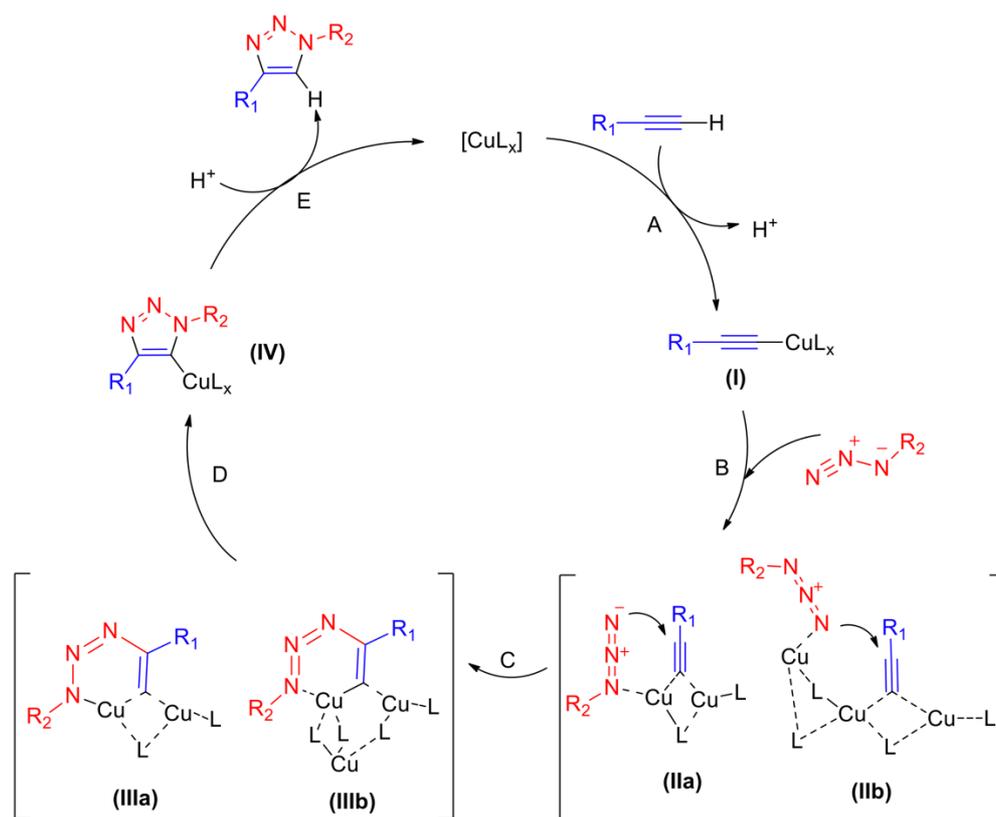


Esquema 1.2. Estratégias para obtenção de triazóis 1,4 e 1,5 substituídos.

Para estas reações envolvendo alcinos que empregam metais, as transformações normalmente se processam a partir de um mecanismo reacional multi-etapas amplamente estudado do ponto de vista experimental quanto teórico.<sup>12</sup>

Quanto ao mecanismo da reação de cicloadição utilizando cobre, estudos computacionais demonstraram que o mecanismo concertado é muito desfavorável comparado ao mecanismo por etapas. O mecanismo proposto está ilustrado no Esquema 1.3. A formação do acetileno de cobre (etapa A, intermediário I) é exotérmica e ocorre através de um complexo  $\pi$ -alcino cobre. Em sequência, a azida é ativada por coordenação pelo cobre, formando um complexo que pode estar na forma IIa ou IIb (etapa B). A estrutura IIa se refere a coordenação do acetileno e da azida no mesmo átomo de cobre, a estrutura IIb ilustra a coordenação dos materiais de partida em átomos de cobre diferentes. É nesta etapa que a regiosseletividade é estabelecida e o ataque da azida ao acetileno ocorre pelo nitrogênio terminal, e dessa forma não ocorrendo a formação do triazol 1,5-dissubstituído. Na próxima etapa, ocorre a primeira ligação C-N e a formação do metalociclo de cobre (etapa C, intermediários IIIa e IIIb) via um processo endotérmico. A formação do triazol-cobre IV é

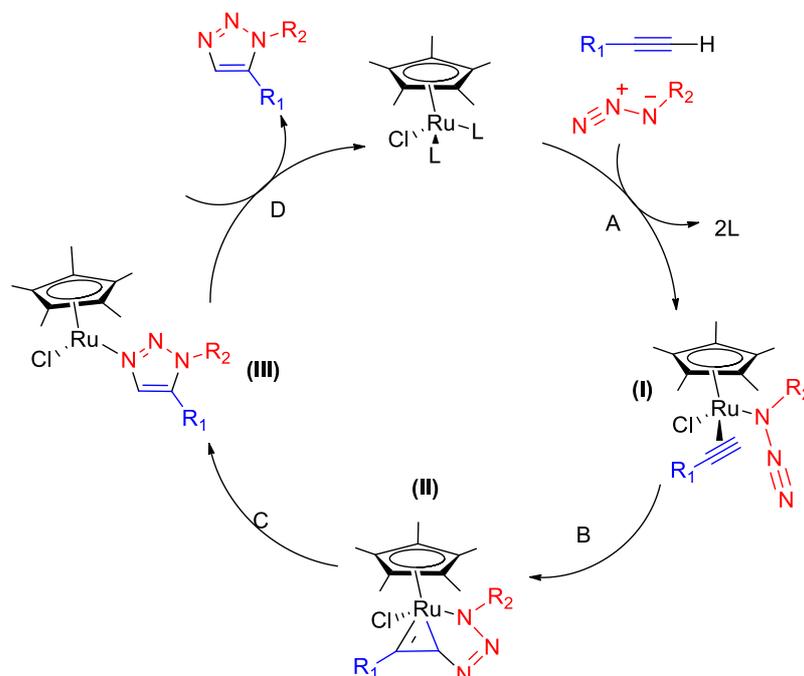
energicamente favorável e se procede facilmente (etapa D). Por fim, a protonação do triazol-cobre regenera o catalisador e fornece o triazol 1,4-dissubstituído (etapa E).<sup>13</sup>



Esquema 1.3. Mecanismo proposto para a reação de cicloadição empregando cobre para obtenção do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído.

Para a reação de cicloadição utilizando rutênio, não é observado formação do acetileno de rutênio no ciclo catalítico (Esquema 1.4). Primeiramente, a substituição de dois ligantes no complexo de rutênio fornece o complexo ativado I (etapa A), que é convertido no rutênio-ciclo (etapa B, intermediário II) por acoplamento oxidativo do alcino e da azida. Esta etapa controla a regioseletividade do processo. A nova ligação C-N é formada entre o carbono mais eletronegativo e menos impedido estericamente do alcino e o nitrogênio terminal da azida (intermediário III). O metalociclo II sofre

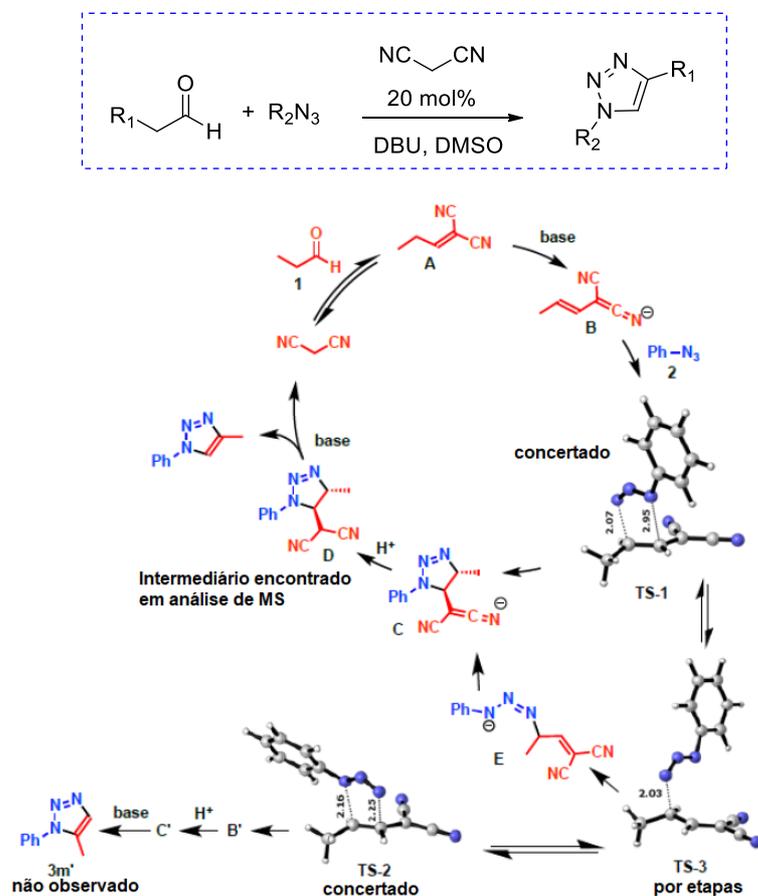
eliminação redutiva (etapa C) liberando o triazol 1,5-dissubstituído e regenerando o catalisador (etapa D).<sup>11</sup>



Esquema 1.4. Mecanismo proposto para a reação de cicloadição empregando rutênio para obtenção do 1,2,3-triazol 1,5-dissubstituído.

Apesar do alto controle regioseletivo, a utilização de reagentes metálicos restringe a aplicação destas reações em química biológica devido aos diversos efeitos adversos provenientes da presença destes metais mesmo em baixas concentrações, surgindo então alternativas conhecidas como “*metal-free*”. Dentre elas, destacamos as seguintes reações: (a) a reação de cicloadição enamina-azida de Ramachary/Bressy/Wang organocatalisada;<sup>14</sup> (b) reação de arilazidas com ilidas de fósforo ceto substituídas;<sup>15</sup> (c) reações de cicloadição entre vinilsulfonas e azidas.<sup>16</sup> Uma forma alternativa foi desenvolvida pelo nosso grupo CERSusChem, empregando um aldeído (1), malonitrila e arilazidas (2).<sup>17</sup> A contribuição do nosso grupo neste trabalho envolveu o estudo preliminar do mecanismo desta reação utilizando química teórica (Esquema 1.5). Neste trabalho, foi considerado a possibilidade de um mecanismo

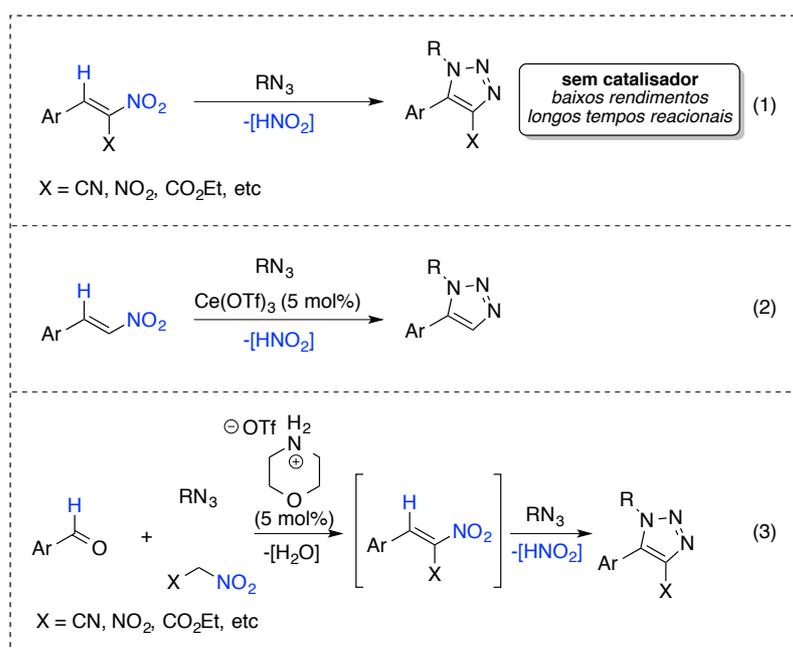
concertado (via TS-1 e TS-2) ou por etapas (via TS-3 e intermediário E), sendo que TS-1 apresentou menor energia.



Esquema 1.5. Estratégia catalítica “metal-free” para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos e estudo teórico do mecanismo da reação de cicloadição.

Outra abordagem muito interessante, mas pouco investigada para síntese de 1,2,3-triazóis, é a reação de cicloadição (3+2) de azidas com olefinas pobres em elétrons, como por exemplo nitro-olefinas. Estas unidades têm emergido como importantes blocos de construção para a síntese de 1,2,3-triazóis, representando um importante avanço na busca por alternativas mais eficientes e seletivas destas unidades. Alguns exemplos são mostrados na preparação de 1,2,3-triazóis *N*-substituídos no Esquema 6 a seguir: reação de cicloadição utilizando azidas orgânicas fornecem 1,2,3-triazóis *N*-substituídos em baixos rendimentos e longos períodos reacionais (1);<sup>18</sup> por outro lado, o uso

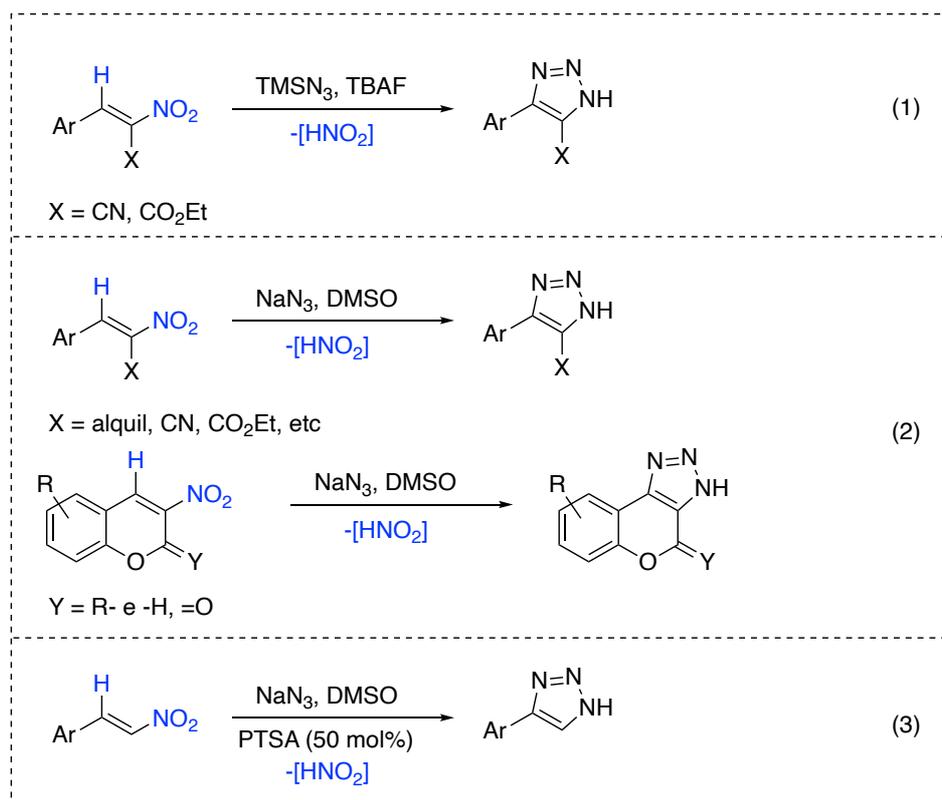
de  $\text{Ce}(\text{OTf})_3$  como catalisador aumenta a reatividade destes sistemas fornecendo seletivamente 1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos (2);<sup>19</sup> um trabalho mais recente também mostra a preparação “in situ” da nitro-olefina em uma versão multicomponente, usando um sistema mais elaborado com o sistema catalítico morfolina/PTSA, que permitiu a obtenção de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos em bons rendimentos e seletividades (3).<sup>20</sup> Nestes trabalhos, não está claro o papel do catalisador, que poderia atuar tanto na etapa de adição, bem como na etapa de eliminação. Porém a regioseletividade parece ser intrínseca ao sistema nitro-olefínico. Outro ponto é que não existe precedente para o isômero 1,4-dissubstituído partindo-se de nitro-olefinas.



Esquema 1.6. Reações de cicloadições da literatura para síntese de 1,2,3-triazóis utilizando nitro-olefinas e  $\text{RN}_3$ .

Por outro lado, a preparação de NH-1,2,3-triazóis mostra-se um pouco mais limitada em termos de escopo e condições reacionais já exploradas na literatura (Esquema 1.7). Para tal, condições clássicas envolvem  $\text{TMSN}_3$  como fonte de  $\text{N}_3^-$  com TBAF em condições sem solvente (1);<sup>21</sup> o uso direto de  $\text{NaN}_3$  em condições “catalyst-free” funciona bem para nitroolefinas

trisubstituídas em DMSO (2);<sup>22</sup> contudo, para o emprego de nitro-olefinas dissustituídas vicinalmente faz-se necessário o uso de catálise ácida (3)<sup>23</sup> de forma a prevenir produtos provenientes de ciclotrimerização<sup>24</sup> também em DMSO, porém, sem uma racionalização sobre este fato a respeito do papel do catalisador.

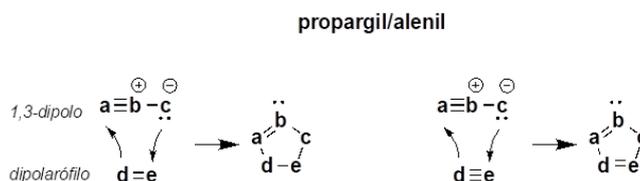


Esquema 1.7. Reações de cicloadições da literatura para preparação de *NH*-1,2,3-triazóis utilizando nitro-olefinas e NaN<sub>3</sub>.

### 1.1.3 - Reação de cicloadição

De maneira geral, as reações de cicloadição (3+2) podem passar por um mecanismo pericíclico concertado, ou passo a passo, algo geralmente de difícil previsão sem o auxílio de ferramentas computacionais. Algumas definições gerais estão no 1,3-dipolo que é uma espécie representada por estruturas de ressonância zeteriônicas e que na presença de duplas ou triplas ligações conduzem a uma reação de cicloadição. As azidas orgânicas e

inorgânicas pertencem a uma classe de dipolos do tipo propargil-alenil sendo quase lineares (Esquema 1.8).



Esquema 1.8. Classificação de dipolos em reações de cicloadição 1,3-dipolar.

Woodward e Hoffmann foram quem classificaram estas reações como um exemplo de reação pericíclica, termicamente permitida suprafacialmente devido as interações  $[\pi 4_s + \pi 2_s]$  simetricamente e geometricamente favoráveis.<sup>25</sup> Partindo desta premissa, Sustmann e col.,<sup>26</sup> e Houk e col.,<sup>27</sup> independentemente, aplicaram a teoria dos orbitais moleculares de fronteira (“Frontier Molecular Orbital” - FMO) e conseguiram explicar a velocidade bem como a regioseletividade desta classe de reações implicando que a reação entre um 1,3-dipolo e seu dipolarófilo procede através dos orbitais HOMO e LUMO dos reagentes, sendo a velocidade dependente do *gap* de energia entre estes orbitais, e a regioseletividade sendo dirigida pelos seus coeficientes.

Outro modelo mais recente para explicar a regioseletividade destas reações tem sido a teoria geral de distorção/interação proposta por Houk e Ess para reações de cicloadição.<sup>28</sup> Este modelo propõe que a energia de ativação de uma reação química ( $\Delta E^\ddagger$ ) pode ser decomposta em duas partes: a energia requerida para distorcer os fragmentos (1,3-dipolo e o dipolarófilo) ( $\Delta E_d^\ddagger$ ), e a energia envolvida na interação orbitalar entre estes fragmentos ( $\Delta E_i^\ddagger$ ); portanto  $\Delta E^\ddagger = \Delta E_d^\ddagger + \Delta E_i^\ddagger$ . Em outras palavras, a reatividade pode ser controlada pela estabilidade do dipolarófilo e do 1,3-dipolo. Por esta análise, é possível observar que esta distorção altera significativamente as propriedades eletrônicas,

reduzindo a diferença das energias HOMO-LUMO, facilitando a transferência de cargas no estado de transição, comparado ao estado fundamental dos fragmentos. A energia de distorção acaba sendo compensada pela energia de interação orbitalar. Por este conceito, se a energia de distorção é comparável para a formação de ambos os regioisômeros, a energia de interação orbitalar deve controlar a regioseletividade, sendo válido o modelo FMO. O contrário, também é verdadeiro. A relação entre  $\Delta E^\ddagger$ ,  $\Delta E_d^\ddagger$  e  $\Delta E_i^\ddagger$  pode ser visualizada na Figura 1.1 a seguir:

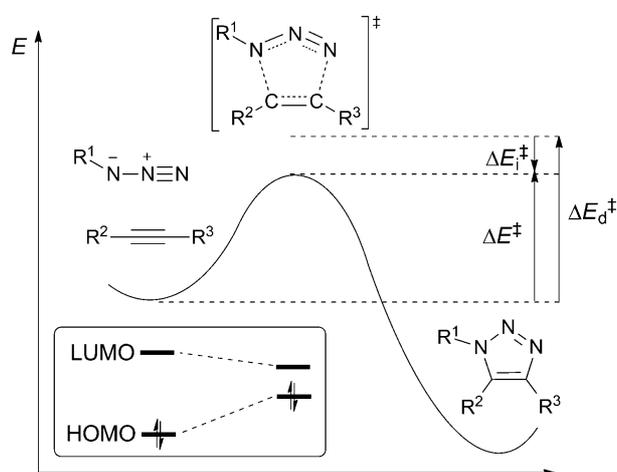


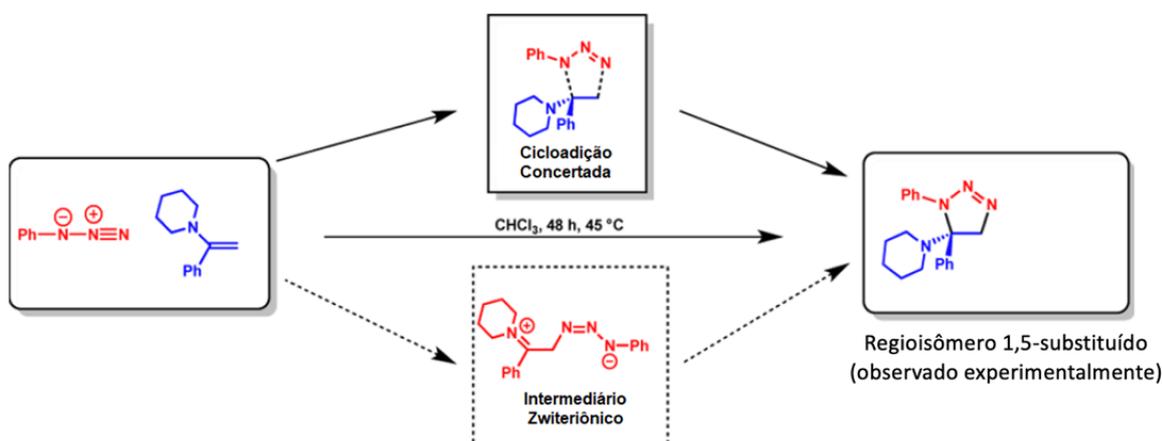
Figura 1.1. Relação entre  $\Delta E^\ddagger$ ,  $\Delta E_d^\ddagger$  e  $\Delta E_i^\ddagger$  entre azidas e alcinos de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar.

Sobre esta perspectiva, vários trabalhos teóricos tem sido propostos onde a regioseletividade de cicloadições 1,3-dipolares tem sido elucidadas.<sup>16,29</sup> Além disso, o conceito geral de distorção em reações químicas tem sido proposto para outras classes de reações químicas.<sup>30</sup>

Do ponto de vista mecanístico, a reação de cicloadição (3+2) entre nitro-olefinas e azidas, apenas dois trabalhos foram descritos até o momento, envolvendo cálculos utilizando nível semi-empírico (PM3) em sistemas modelo demasiadamente simplificados.<sup>31</sup>

### 1.1.4 - Exemplos recentes de estudos mecanísticos da reação de cicloadição

Um exemplo de estudo mecanístico teórico utilizando a teoria de distorção/interação para reações de cicloadição (3+2) foi descrito por Houk e colaboradores.<sup>29d</sup> Neste trabalho é descrito uma análise computacional da reação entre fenil azida e enaminas derivadas de acetofenona ou fenilacetaldeído, e piperidina ou morfolina ou pirrolidina. Para exemplificar será mostrado o estudo da enamina derivada da acetofenona e piperidina no qual é observado experimentalmente apenas o regioisômero 1,5-substituído (Esquema 1.9).



Esquema 1.9. Reação de cicloadição entre fenil azida e enamina derivada da acetofenona e piperidina.

O perfil energético dessa reação é demonstrado na Figura 1.2, em que são calculadas as energias de estado de transição para o caminho concertado e por etapas, além do caminho que leva ao regioisômero 1,4-substituído não observado. Observa-se que o caminho concertado que leva ao regioisômero 1,5-substituído é o de menor energia.

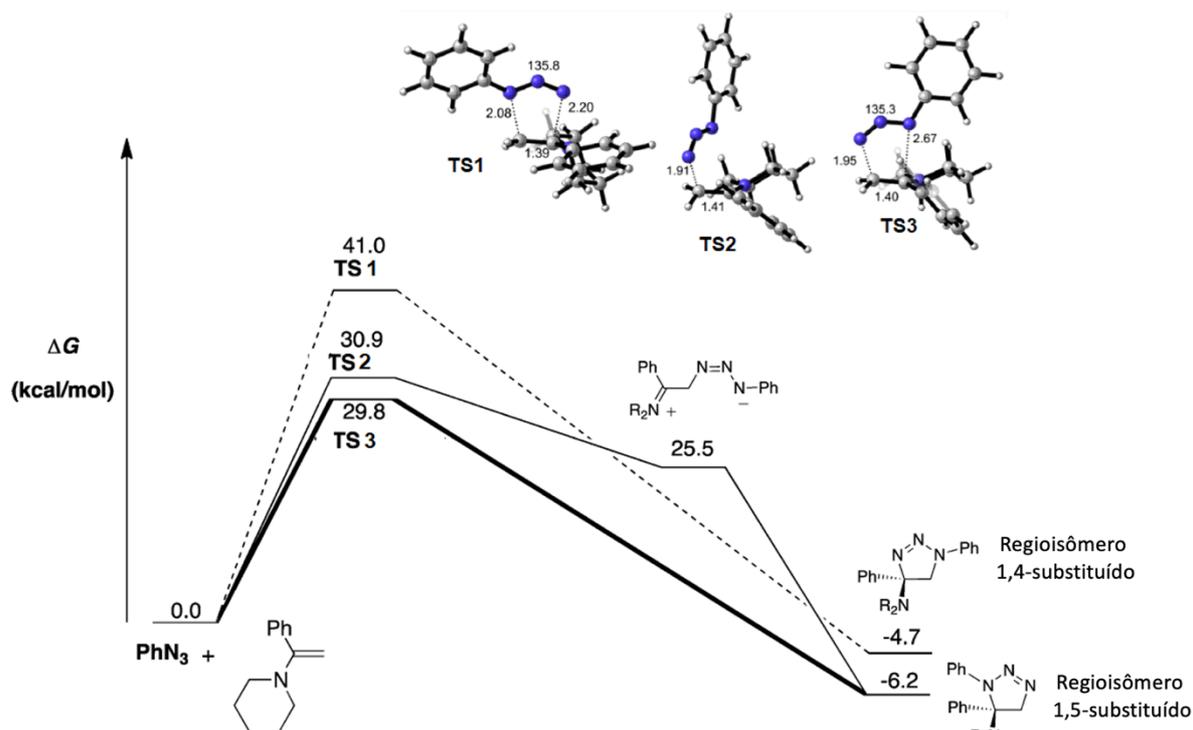


Figura 1.2. Perfil da energia livre da reação de cicloadição de fenil azida e enamina. Figura adaptada da referência 29d.

A regioseletividade dessa reação é explicada pela teoria de distorção/interação conforme energias representadas na Tabela 1.1. Observa-se que o estado de transição que apresentou a menor energia de distorção ( $\Delta E_{d^\ddagger}$ ) foi o TS3 que leva ao regioisômero 1,5-substituído e dessa forma, sendo determinante na regioseletividade. Enquanto as energias de interação entre TS3 e TS1 tiveram valores similares.

Tabela 1.1. Energias eletrônicas de distorção, interação e total em kcal mol<sup>-1</sup> dos estados de transição TS1, TS2 e TS3.

	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta E_{d^\ddagger}$ total	$\Delta E_{d^\ddagger}$ dipolarófilo	$\Delta E_{d^\ddagger}$ dipolo	$\Delta E_{i^\ddagger}$
TS3	14,6	31,8	7,0	24,8	-17,3
TS2	25,6	34,8	9,8	25,0	-9,2
TS1	15,5	33,0	6,9	26,1	-17,6

Bertozzi desenvolveu o uso de alcinos tensionados como um protocolo biortogonal eficiente para gerar 1,2,3-triazóis (Figura 1.3), evitando metais citotóxicos.<sup>32</sup> Para entender a reatividade dessas estruturas, estudos de interação/distorção para diferentes alcinos tensionados foram realizadas por Houk e colaboradores (Figura 1.4).<sup>33</sup>

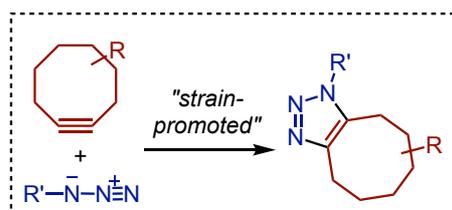


Figura 1.3. Estratégia de Bertozzi para a síntese de 1,2,3-triazóis usando de alcinos tensionados.

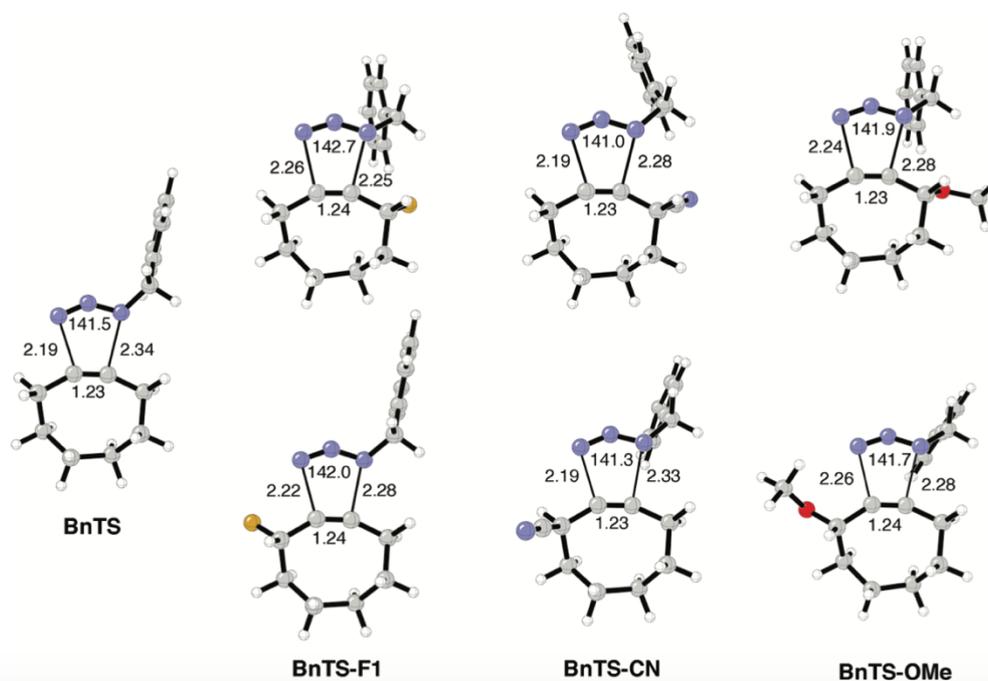


Figura 1.4. Estruturas de estado de transição avaliados por Houk para análise de interação/distorção. Figura obtida da referência 33.

Os valores obtidos de energias de ativação, distorção e interação foram calculados e estão representados na Tabela 1.2. O fator mais interessante que se pode obter dessa análise refere-se à energia de distorção dos alcinos, que

são muito baixas quando comparadas com as energias de distorção das azidas. Isso ocorre porque as azidas precisam ser muito mais distorcidas para alcançar a estrutura de TS do que os alcinos tencionados, que já estão em sua geometria "pré-distorcida" e reatividade aumentada. Quanto às diferenças conforme a substituição, o 1,4-BnTS-CN mostra um pequeno aumento de energia de interação (-8,9 kcal mol<sup>-1</sup>) comparado com o BnTS (-7,5 kcal mol<sup>-1</sup>), enquanto que a distorção total é ligeiramente menor. Em contraste, os BnTS-F1, têm aproximadamente as mesmas energias de interação do que BnTS (-7,7 e -8,1 kcal mol<sup>-1</sup> em comparação com -7,5 kcal mol<sup>-1</sup>). Enquanto as energias de interação são parecidas, os estados de transição dos BnTS-F1 são mais precoces do que o BnTS. Essa diminuição de energia de distorção pode ser atribuída à azida: menos distorção do 1,3-dipolo é necessária para atingir a mesma energia de interação do estado de transição que está presente no BnTs. A diminuição das distorções está representada pelos maiores ângulos das azidas (142,0° para 1,4-BnTSF1, 142,7 ° para 1,5-BnTSF1 e 141,5 ° para BnTS). Para os BnTS-OMe (4,9 kcal mol<sup>-1</sup> para 1,5-BnTS-OMe e 4,5 kcal mol<sup>-1</sup> para 1,4-BnTS-OMe), a energia de distorção contribui muito mais do que para o BnTS (1,6 kcal mol<sup>-1</sup>). Esse aumento em energia de distorção é compensado pelo aumento de energia de interação.

Tabela 1.2. Energias eletrônicas de distorção, interação e total em kcal mol<sup>-1</sup> dos estados de transição.

	isômero	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta E_d^\ddagger$ total	$\Delta E_d^\ddagger$ azida	$\Delta E_d^\ddagger$ alcino	$\Delta E_t^\ddagger$
<b>BnTS</b>	-	11,6	19,1	17,5	<b>1,6</b>	-7,5
<b>BnTS-F1</b>	1,5	3,8	17,2	15,4	<b>1,8</b>	-13,3
	1,4	10,0	17,7	15,9	<b>1,8</b>	-7,7
<b>BnTS-CN</b>	1,5	7,6	19,2	17,2	<b>2,0</b>	-11,7
	1,4	9,5	18,4	16,7	<b>1,7</b>	-8,9
<b>BnTS-OMe</b>	1,5	6,0	21,1	16,2	<b>4,9</b>	-12,8
	1,4	11,5	20,8	16,3	<b>4,5</b>	-12,8

Outro exemplo de estudos mecanísticos muito interessante foi investigado por Gold e colaboradores<sup>34</sup>, no qual as análises computacionais forneceram informações a respeito de reatividade de grupos diazo na reação de cicloadição 1,3-dipolar. Neste trabalho é mostrado que compostos diazo podem diminuir substancialmente a barreira energética do estado de transição, comparado com as azidas, sem a necessidade de utilizar-se dipolarófilos tensionados (Figura 1.5).

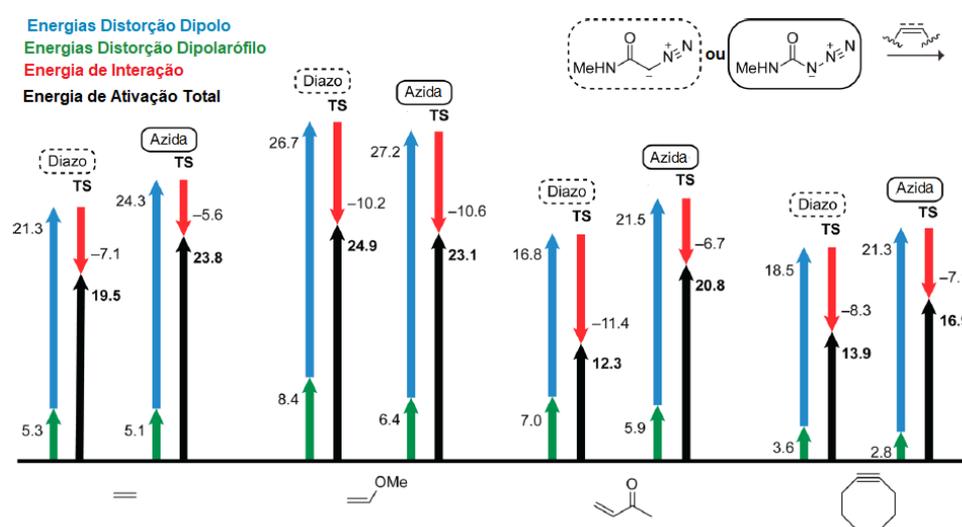


Figura 1.5. Comparação das energias eletrônicas de distorção, interação e total entre o uso de grupo diazo e azida (dipolo) com diferentes dipolarófilos. Figura adaptada da referência 34.

Ao analisar os resultados, percebe-se que o maior contribuinte para a energia de distorção é o dipolo em todos os casos e, dependendo do dipolarófilo (retiradores ou doadores de elétrons, tensionados ou neutros) a energia de ativação total se torna maior (OCH<sub>3</sub>) ou menor (COCH<sub>3</sub>).

### 1.1.5 - Efeito isotópico cinético

A compreensão aprofundada de mecanismos de reações químicas vai além de abordagens teóricas. Diversas ferramentas experimentais físico-

químico orgânicas são determinantes para consolidar um mecanismo. Muitas vezes, experimentos de efeito isotópico cinético (KIE) são essenciais para suportar determinados caminhos reacionais. A comparação entre resultados teóricos e experimentais fornecem informações valiosas para se considerar ou rejeitar mecanismos calculados.

Interpretações do efeito isotópico cinético são de grande valia no estudo de um mecanismo, no qual se obtém informações como ligações que estão sendo quebradas ou formadas, bem como mudança de hibridização na etapa determinante da reação. A substituição de um átomo, como por exemplo, o hidrogênio (H) pelo seu isótopo, deutério (D), pode causar mudança na velocidade de uma reação. Essa mudança é expressa pela razão de suas respectivas constantes de velocidade ( $k_H/k_D$ ). A magnitude da razão  $k_H/k_D$  que fornecerá as informações a respeito do mecanismo. Se  $k_H/k_D = 1$ , não há efeito isotópico e a conclusão obtida é que a ligação em que foi realizada a substituição isotópica não está envolvida na etapa determinante da reação; se  $k_H/k_D > 1$  ou  $k_H/k_D < 1$ , o efeito isotópico é chamado de normal ou inverso, respectivamente. O KIE pode ser primário, em que ocorre quebra/formação da ligação C-H/C-D, ou secundário, em que ocorre apenas mudança de hibridização ou a troca isotópica não está no centro reativo.<sup>35</sup>

A origem do efeito isotópico pode ser explicada pela diferença das energias do ponto zero (“Zero Point Energy” - ZPE) das ligações C-H e C-D. As ZPEs estão relacionadas com a frequência de vibração das ligações C-H e C-D, que dependem da constante de força ( $k$ ) e da massa reduzida ( $m_r$ ), de acordo com as equações (1) e (2). Dessa forma, conforme as equações, a homólise da ligação C-D requer mais energia do que a ligação C-H (Figura 1.6).

$$v = \frac{\sqrt{k}}{2\pi \sqrt{m_r}} \quad \text{em que } m_r = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} \quad (1)$$

$$e_n = (n + \frac{1}{2})h\nu \text{ em que } n = 0 \quad (2)$$

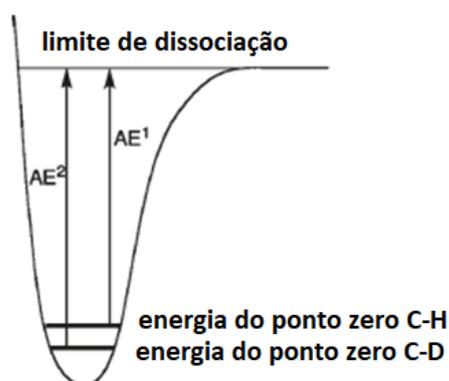
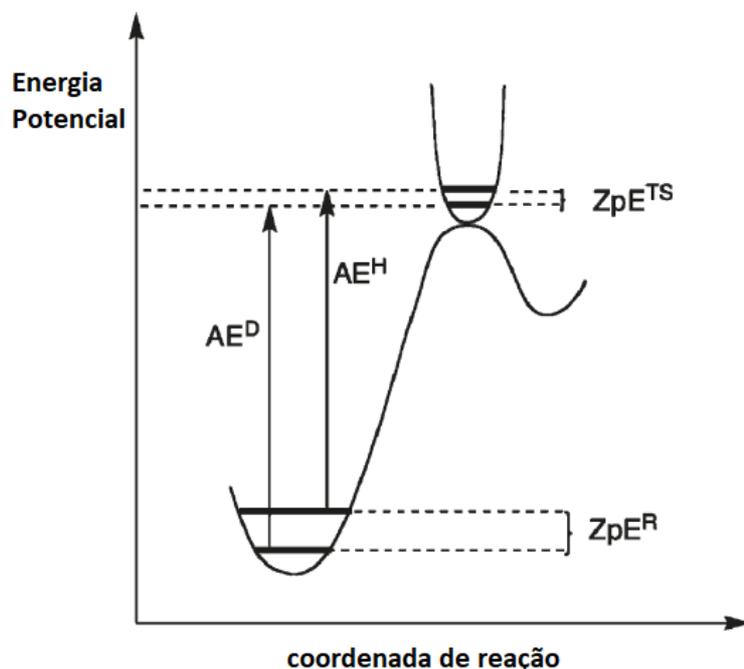


Figura 1.6. Potencial de Morse para dissociação de ligação C-H e C-D.

O efeito isotópico deve ser grande o suficiente para ser medido experimentalmente e, por isso, o KIE H/D são os mais estudados. A magnitude do KIE está relacionada com os modos de vibrações das estruturas quando passam dos reagentes para o complexo ativado no estado de transição (TS). A diferença das ZPEs no TS entre C-H/C-D é bem menor comparado com as mesmas nos reagentes, uma vez que as ligações estão sendo quebradas. Por consequência disso, a energia de ativação C-H ( $AE^H$ ) é menor do que a energia de ativação C-D ( $AE^D$ ), levando a uma reação mais rápida ( $k_H/k_D > 1$ ) (Figura 1.7).



$ZpE^R$  = diferença de energia no ponto zero dos reagentes

$ZpE^{TS}$  = diferença de energia no ponto zero do Estado de Transição

Figura 1.7. Coordenada de reação para um efeito isotópico cinético primário típico para C-H/C-D.

Efeitos isotópicos secundários são observados tipicamente quando ocorrem mudanças de hibridização ( $sp^3$  para  $sp^2$ ,  $sp^2$  para  $sp$ , ou o inverso) ou o envolvimento em hiperconjugação (como por exemplo, um carbocátion perto da ligação C-H/C-D). A mudança de hibridização de um carbono  $sp^3$  para  $sp^2$  é um representante clássico para o KIE secundário normal (Figura 1.8). Em consequência dos modos de vibração de C-H/C-D ligados a carbonos  $sp^3$  serem mais deslocados ( $1350\text{ cm}^{-1}$ ) do que nos carbonos  $sp^2$  ( $800\text{ cm}^{-1}$ ), a diferença de ZPEs da ligação C-H e C-D em carbono  $sp^3$  será bem maior do que em carbono  $sp^2$ . Assim,  $k_H/k_D > 1$  para mudança de hibridização de  $sp^3$  para  $sp^2$ , enquanto que para mudança de hibridização de  $sp^2$  para  $sp^3$  observa-se um efeito contrário  $k_H/k_D < 1$  (KIE secundário inverso).

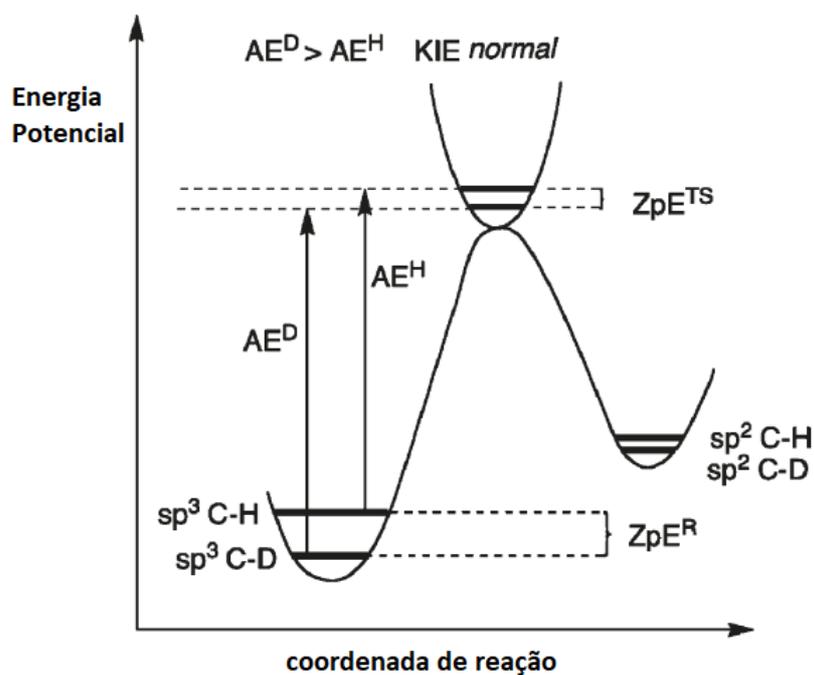


Figura 1.8. KIE secundário normal, mudança de hibridização de carbono  $sp^3$  para  $sp^2$ .

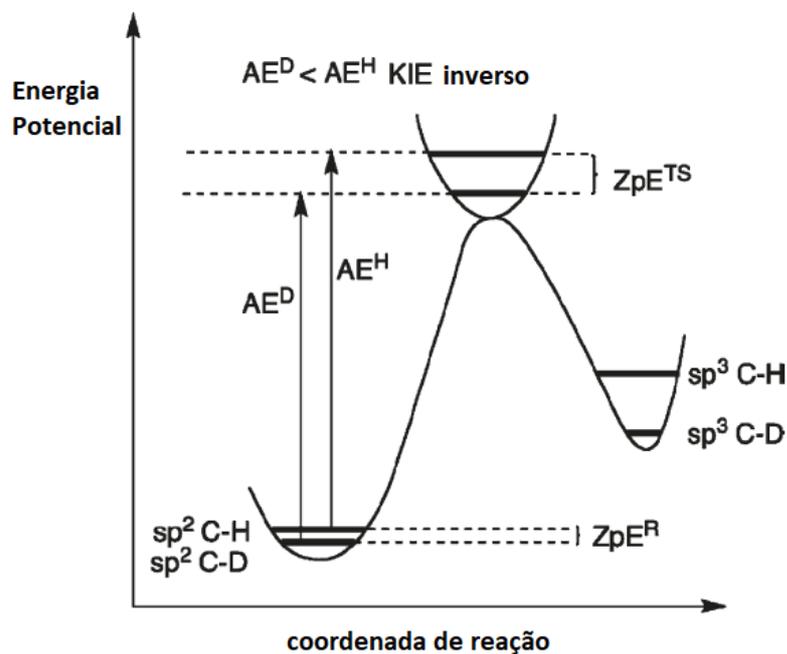


Figura 1.9. KIE secundário inverso, mudança de hibridização de carbono  $sp^2$  para  $sp^3$ .

Apesar de todas essas informações que o KIE pode fornecer, essa técnica se tornou mais comumente empregada para investigação de reações que

envolvam quebra de ligação C-H, devido à dificuldade de se observar o seu efeito em átomos mais pesados. Além disso, outra limitação se relaciona a necessidade de executar a troca isotópica de hidrogênio por deutério, impondo uma dificuldade adicional ao preparo dos materiais com os isótopos de interesse em posições específicas. Um método de KIE muito interessante, mas pouco utilizado, foi desenvolvida por Singleton<sup>36</sup> em 1995, em que se observa o efeito isotópico cinético de abundância natural de uma reação, medido pela técnica de ressonância magnética nuclear (RMN). Essa técnica tem a vantagem de não se precisar preparar os materiais de partida enriquecidos isotopicamente.

O método centra-se no fato de que isótopos reagem com velocidades diferentes, e dessa forma, podem se acumular em produtos ou reagentes. Por exemplo, no caso do carbono, a abundância natural de <sup>12</sup>C é de aproximadamente 98,9% e de <sup>13</sup>C é de 1,1%, mas a proporção real depende de como a molécula foi sintetizada. Se o <sup>13</sup>C está presente ou próximo do sítio reacional, a reação será ligeiramente mais lenta comparada com o <sup>12</sup>C. Dessa forma, ao longo da reação, o produto será enriquecido por <sup>12</sup>C, enquanto o reagente será enriquecido por <sup>13</sup>C. Como a abundância de <sup>13</sup>C é muito pequena, para observar o efeito nos reagentes se faz necessário obter uma conversão muito alta para conseguir observar o enriquecimento. Já para observar o efeito no produto, deve-se obter uma conversão muito baixa. O grau de enriquecimento é medido pelo fator de fracionamento R/R<sub>0</sub>, em que R é dado por [<sup>12</sup>C]/[<sup>13</sup>C] do produto ou material de partida recuperado, e R<sub>0</sub> é dado por [<sup>12</sup>C]/[<sup>13</sup>C] do material de partida original não reagido. R/R<sub>0</sub> está relacionado com a fração de conversão dos reagentes (*F*) de acordo com a equação (3) e o KIE pode ser calculado de acordo com a equação (4).

$$R/R_0 = (1 - F)^{\left(\frac{1}{KIE}\right)^{-1}} \quad (3)$$

$$KIE_{calcd} = \frac{\ln(1-F)}{\ln[(1-F)^{R/R_0}]} \quad (4)$$

Para exemplificar, a reação de Diels-Alder entre isopreno e anidrido maleico foi estudada por Singleton. A proporção relativa de  $^2\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de algumas posições do isopreno, comparada com o material de partida, foi obtida por RMN utilizando o grupo metil como “padrão interno”, assumindo que a composição isotópica deste grupo não muda, visto que está distante do sítio reacional. O isopreno foi recuperado de uma reação que foi levada até 98,9% de conversão. Os resultados obtidos estão sumarizados na Figura 1.10.

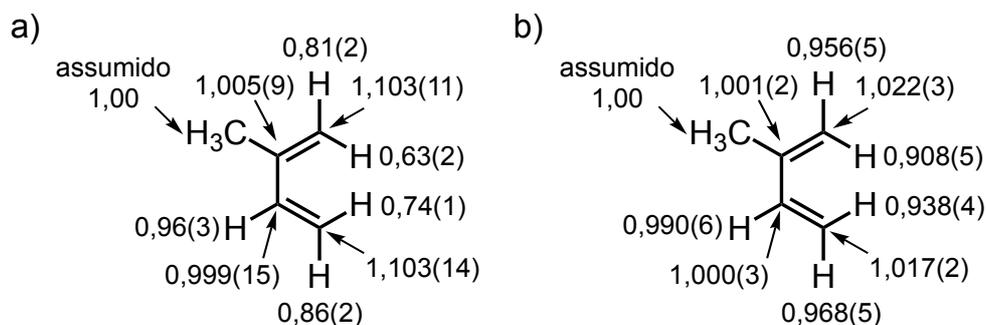


Figura 1.10. Valores experimentais de KIE obtidos por Singleton. a) composição isotópica ( $R/R_0$ ) de  $^{13}\text{C}$  e  $^2\text{H}$  recuperada relativa ao material de partida não reagido. b) KIE ( $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$  e  $k_{^{12}\text{C}}/k_{^{13}\text{C}}$ ) calculado a partir dos resultados em a) e equação 2.

Como podemos observar, o KIE nos átomos em que a reação está ocorrendo C1 (1,022) e C4 (1,017) e nos seus respectivos hidrogênios é bem mais pronunciado do que nos outros átomos. Além disso, observa-se uma ligeira diferença de KIE entre C1 e C4, demonstrando uma reação de cicloadição assíncronica, o que está de acordo dados teóricos.

A maior limitação deste método é que a reação deve ser realizada em grandes quantidades para que se recupere material de partida suficiente a ser analisado por RMN. Como o efeito isotópico de abundância natural é muito

pequeno, alguns cuidados devem ser tomados durante a execução dos experimentos de RMN, e para compreender melhor a respeito, uma breve introdução sobre RMN será abordado em sequência.

### 1.1.6 - Espectrometria de RMN

A técnica de ressonância magnética nuclear (RMN) baseia-se no fato de que todos os núcleos apresentam número quântico de spin ( $I$ ), que podem ter valores maior ou igual a zero, sendo múltiplos de  $\frac{1}{2}$ . Se o núcleo tiver  $I = 0$ , ele não apresenta spin nuclear e, por consequência, não é detectado nessa técnica. Um exemplo é o átomo de  $^{12}\text{C}$ , que apesar de ser o isótopo majoritário, não é observado em RMN, mas seu outro isótopo,  $^{13}\text{C}$ , que apresenta  $I = \frac{1}{2}$ , pode ser exibido ressonância e é largamente utilizado para determinação estrutural de compostos orgânicos.<sup>37</sup>

Esses núcleos apresentam momento angular,  $P$ , e devido à presença de carga, quando está em movimento dá origem a um momento magnético associado,  $\mu$ , que pode ser dado por  $\mu = \gamma P$ , onde  $\gamma$  é a razão giromagnética constante para cada núcleo, sendo uma medida do quanto magnético um núcleo é. Quando submetido a um campo magnético externo estático  $B_0$ , os momentos magnéticos, que estavam arranjados de forma aleatória, se alinham com relação ao campo em um número discreto de orientações, uma vez que os estados de energias são quantizados. Para um número quântico de spin ( $I$ ), existem  $2I + 1$  possibilidades de estado de spin. Por exemplo, para  $I = \frac{1}{2}$ , como no caso do  $^{13}\text{C}$  e do  $^1\text{H}$ , existem dois estados permitidos  $+\frac{1}{2}$  e  $-\frac{1}{2}$ , esses dois estados correspondem à população dos núcleos que podem estar em duas orientações com relação ao campo estático, podendo ser paralelo (estado  $\alpha$ ), de menor energia ou antiparalelo (estado  $\beta$ ), de maior energia Figura 1.11.

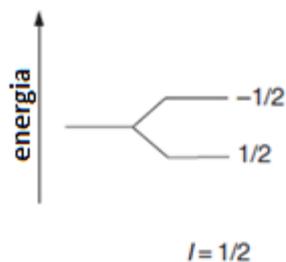


Figura 1.11. Possibilidades de estado de spin para  $I = 1/2$ .

Um campo magnético estático aplicado ao núcleo faz com que ele precesse a uma taxa dependente da força do campo e da razão giromagnética do spin. Esse movimento é conhecido como frequência de *Larmor*, dado pela equação de *Larmor*  $\omega = \gamma$  (razão giromagnética)  $\cdot B_0$  (campo externo) (Figura 1.12). A ressonância magnética nuclear ocorre quando o núcleo muda seu estado de spin, ocasionada pela absorção de um quantum de energia. Para satisfazer a condição de ressonância, a energia aplicada (radiação eletromagnética) deve apresentar a mesma frequência de *Larmor* do núcleo a ser ressonado.

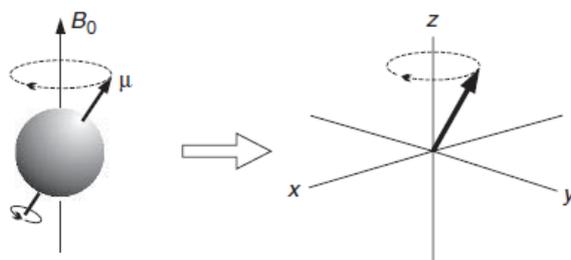


Figura 1.12. Exemplificação da frequência de *Larmor* dependente da razão giromagnética e campo externo.

De acordo com a distribuição de Boltzman, no equilíbrio, haverá um excesso de núcleos no estado  $\alpha$ , de menor energia, comparado com o estado  $\beta$ , é essa diferença de população que faz com que a ressonância seja observada. Como a diferença dos níveis de energia é muito pequena, a diferença de população será similarmente pequena, sendo essa a razão da técnica de RMN ser bem menos sensível comparada com outras técnicas como IV e UV, onde a

diferença de energia do estado fundamental e estado excitado é bem maior. Considerando um modelo vetorial de RMN, o pequeno excesso populacional de núcleos de spins pode ser representado como uma coleção de spins distribuídos aleatoriamente sobre um cone precessional e paralelos ao eixo  $z$ , por exemplo. De maneira simplificada, estes dão origem a um vetor de magnetização resultante  $M_0$  ao longo deste eixo (Figura 1.13).

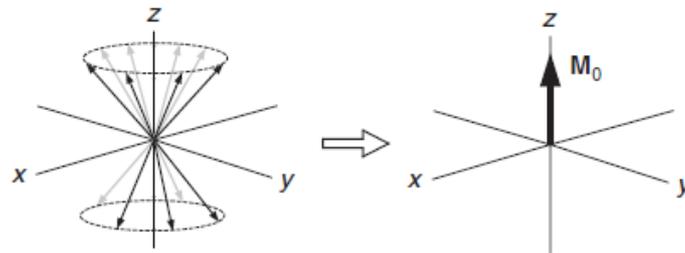


Figura 1.13. Vetor de magnetização resultante  $M_0$  ao longo do eixo  $z$ .

Este vetor de magnetização resultante  $M_0$ , em um experimento de RMN pulsado, será submetido a pulsos de radiação de radiofrequência (rf) que desencadeará uma sequência de eventos. Assim, é aplicado um campo magnético oscilatório dependente do tempo na frequência de *Larmor* do spin, que é designado como  $B_1$ , essa rf é transmitida através de uma bobina em torno da amostra de forma que o campo está no plano transversal, perpendicular ao campo estático  $B_0$ .

O pulso consiste em ligar uma radiação rf de uma amplitude definida por um período de tempo ( $t_p$ ) e depois desligá-la. Essa radiação impõe um torque no vetor magnetização resultante que irá girar o vetor do eixo  $z$  para o plano  $x$ - $y$ . Assim, aplicar o campo rf ao longo do eixo  $x$  irá conduzir o vetor em direção no eixo  $y$ . A taxa de velocidade na qual o vetor se move é proporcional à força do campo de rf ( $\gamma B_1$ ) e assim o ângulo através do qual o vetor gira é coloquialmente conhecido como o pulso *flip* ou ângulo *tip*, será dependente da amplitude e duração do pulso,  $\theta = 360 \gamma B_1 t_p$  (graus). Se a rf fosse desligada

quando o vetor atingisse o eixo  $y$ , isso representaria um pulso de  $90^\circ$ , se atingisse o eixo  $-z$ , seria um pulso de  $180^\circ$ , e assim por diante (Figura 1.14).

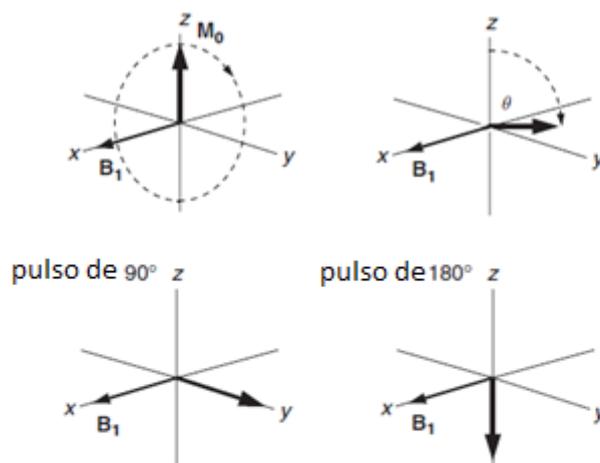


Figura 1.14. Pulso *flip* ou angulo *tip* para um pulso de  $90^\circ$  e  $180^\circ$ .

Voltando a considerar os momentos magnéticos individuais que compõem o vetor de magnetização resultante, o pulso de  $90^\circ$  corresponde à equalização das populações dos estados  $\alpha$  e  $\beta$ , uma vez que não há magnetização líquida em  $z$ . No entanto, existe uma magnetização líquida no plano  $x$ - $y$ , resultante dos vetores de magnetização individuais provocados pela aplicação do pulso de rf. É dito que os spins possuem coerência de fase neste ponto (Figura 1.15).

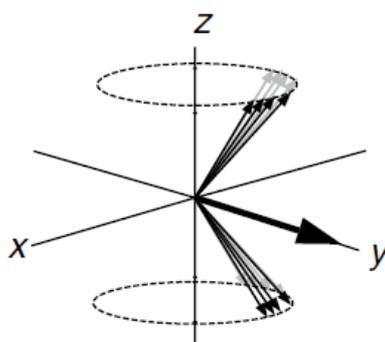


Figura 1.15. Após pulso de  $90^\circ$ , o conjunto de vetores individuais permanecem ao longo do eixo  $y$  e é dito que estão em coerência de fase.

O pulso de  $180^\circ$  inverte as populações dos estados de spin, uma vez que neste caso devem existir mais spins na orientação  $\beta$  do que na orientação  $\alpha$  para ter o vetor resultante anti-paralelo ao campo estático. Somente a magnetização no plano  $x-y$  é capaz de induzir um sinal na bobina de detecção de modo que os pulsos de  $90^\circ$  e  $270^\circ$  produzirão a intensidade máxima do sinal, enquanto que os pulsos de  $180^\circ$  e  $360^\circ$  não produzirão nenhum sinal.

A magnetização no plano  $x-y$  corresponde ao desvio das populações de spin de equilíbrio e, assim como qualquer outro sistema químico que seja perturbado a partir de seu estado de equilíbrio, o sistema se ajustará para restabelecer essa condição, e assim o vetor transversal desaparecerá gradualmente e simultaneamente crescer ao longo do eixo  $z$ . Esse retorno ao equilíbrio é referido como relaxação, e faz com que o sinal de RMN decaia com o tempo, produzindo o decaimento de indução livre (FID) observado (Figura 1.16).

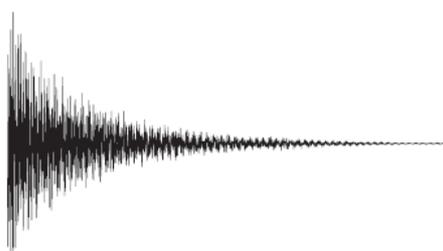


Figura 1.16. Resposta detectada na RMN, um decaimento de indução livre (FID) em que o sinal desaparece quando os spins do núcleo relaxam de volta ao equilíbrio térmico.

#### *Sequência de pulsos: eco de spin*

O eco de spin foi desenvolvido por Erwin Hahn em 1950 e desde então está presente em inúmeras sequências de pulso homo e heteronucleares, sendo um dos blocos mais famosos em RMN (Figura 1.17).

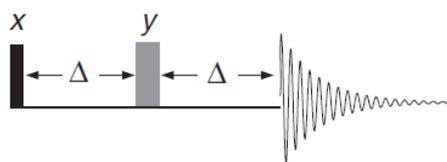


Figura 1.17. Sequência de pulso básico eco de spin.

Considerando dois prótons quimicamente distintos, A e X, que estarão sujeitos à sequência simples de dois pulsos da Figura 1.17. No primeiro pulso de  $90^\circ_x$  ocorre magnetização no eixo  $y$  e após o primeiro tempo ( $\Delta$ ), os vetores A e X estarão em posições diferentes (quimicamente distintos), sendo neste caso, X ( $\nu_x = \nu_0 + \nu$ ) na frente de A ( $\nu_a = \nu_0$ ), sendo  $\nu_0$  a frequência de *Larmor*. Ao aplicar o segundo pulso  $180^\circ_y$ , ocorrerá inversão das posições, A estará na frente de X, e após o segundo tempo ( $\Delta$ ), os vetores estarão na mesma posição inicial. Assim, após o período de tempo  $2\Delta$ , nenhuma diferença de fase se acumulou entre os vetores A e X, apesar de seus diferentes turnos, e é como se os spins A e X tivessem o mesmo deslocamento químico ao longo do período  $2\Delta$ . É dito que o spin-eco reorientou os deslocamentos químicos (Figura 1.18).

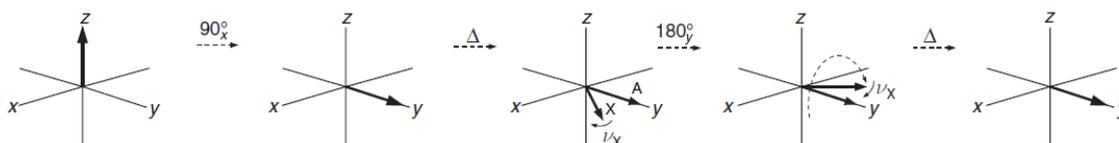


Figura 1.18. Prótons quimicamente distintos, A e X, sujeitos à sequência simples de dois pulsos.

### *Relaxação de Spin*

A aplicação de um pulso de rf em uma amostra em equilíbrio térmico perturba os spins dos núcleos e após certo tempo, o sistema restabelece a condição de equilíbrio, processo conhecido como relaxação de spin nuclear. O tempo de vida dos spins nucleares excitados é extremamente longo (segundos) quando comparada com os estados eletrônicos excitados da espectroscopia

óptica (pico segundos). Esse tempo de vida longo é crucial para o sucesso da espectroscopia de RMN fornecendo tempo para manipular os sistemas de spin após a excitação inicial.

Existem dois tipos de mecanismo de relaxação de spin, relaxação longitudinal ( $T_1$ ) e transversal ( $T_2$ ), ambos os mecanismos tratam do retorno do vetor magnetização ao seu estado fundamental.

### *Relaxação longitudinal ( $T_1$ )*

A relaxação longitudinal refere-se à recuperação da magnetização ao longo do eixo  $z$ , correspondendo ao restabelecimento das populações de equilíbrio e, portanto, a uma perda total de energia dos spins (Figura 1.19). A energia perdida pelos spins é transferida para o ambiente na forma de calor, embora as energias envolvidas sejam tão pequenas que as mudanças de temperatura na amostra global sejam indetectáveis.

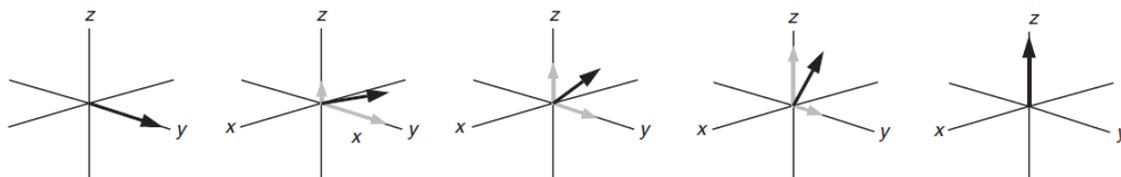


Figura 1.19. Relaxação longitudinal ( $T_1$ ).

A teoria de Bloch da RMN assume que a recuperação da magnetização  $+z$ ,  $M_z$ , segue o comportamento exponencial, e essa magnetização longitudinal em um tempo  $t$  é dada por  $M_z = M_0(1 - e^{-t/T_1})$ , onde  $M_0$  é a magnetização no equilíbrio térmico,  $T_1$  é a constante de tempo para esse processo. É importante ressaltar que  $T_1$  é uma constante de tempo e não uma medida direta do tempo necessário para a recuperação.

Para moléculas orgânicas de tamanho médio, os  $T_1$  para prótons tendem a cair no intervalo 0,5-5 s, enquanto que os  $T_1$  de carbono tendem a variar de alguns segundos a quase minutos. Para que os spins relaxem completamente, após pulso de  $90^\circ$ , é necessário esperar um período de pelo menos  $5T_1$  (ponto em que a magnetização se recuperou em 99,33% - Figura 1.20) e, portanto, pode ser necessário esperar muitos minutos para a recuperação total.

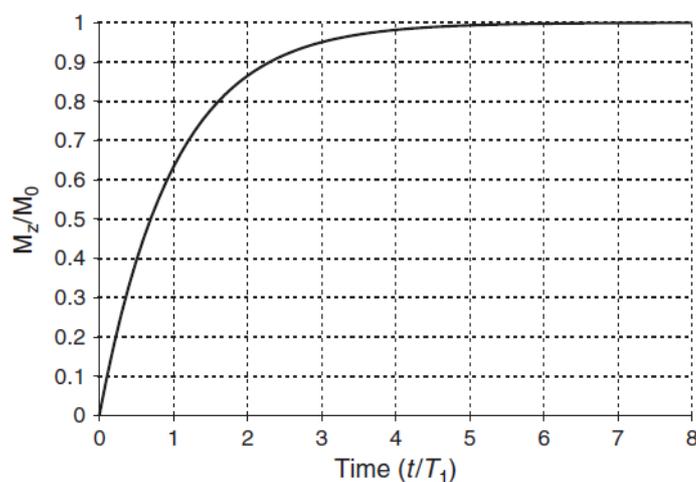


Figura 1.20. Tendência exponencial da recuperação da magnetização ( $M_z$ ) com o  $T_1$ .

Para determinar  $T_1$  é necessário perturbar um sistema de spin a partir do equilíbrio térmico e, em seguida, observar sua recuperação como função do tempo. O experimento de recuperação de inversão é uma sequência simples de dois pulsos (Figura 1.21) que gera perturbação populacional inicial, invertendo as populações de spin através da aplicação de um pulso de  $180^\circ$ . O vetor de magnetização, inicialmente alinhado com o eixo  $-z$ , gradualmente, irá passar pelo plano  $x-y$ , e eventualmente fazer uma recuperação completa ao longo do eixo  $+z$  em uma taxa de velocidade ditada por  $T_1$ .

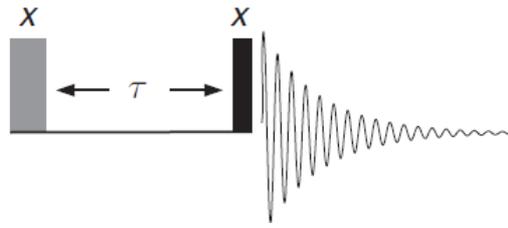


Figura 1.21. Sequência de recuperação de inversão para determinar  $T_1$ .

Como a magnetização ao longo do eixo  $z$  não é observável, a recuperação é monitorada colocando o vetor de volta no plano  $x$ - $y$  pela aplicação um pulso de  $90^\circ$  após um período ( $\tau$ ) adequado.

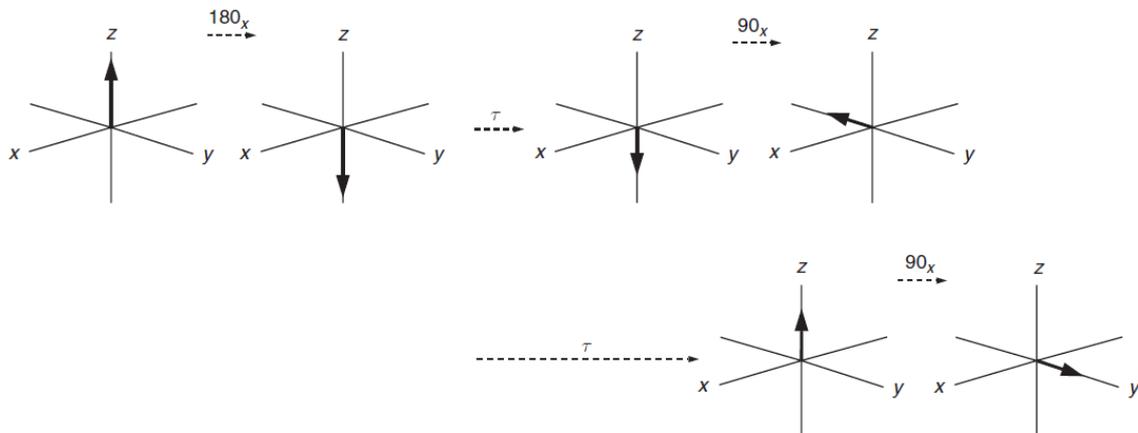


Figura 1.22. Determinação de  $T_1$  pela aplicação de um pulso de  $180^\circ$  e posterior pulso de  $90^\circ$  para observar magnetização.

Um método rápido para estimar o  $T_1$  é baseado em observar o desaparecimento de sinais quando a magnetização longitudinal passa através do plano  $x$ - $y$  na sua recuperação, conhecido como tempo  $\tau_{\text{null}}$ , porque neste ponto a diferença da população é zero ( $M_t = 0$ ).

$$\tau_{\text{null}} = T_1 \ln 2$$

$$T_1 = \tau_{\text{null}} / \ln 2 = 1.443 \tau_{\text{null}}$$

Assim, o procedimento é executar um experimento com  $\tau = 0$  e ajustar (fase) o espectro para ser uma absorção negativa. Depois de ter esperado

$> 5T_1$ , repita o experimento com um incremento usando os mesmos ajustes de fase, até que o sinal passe pela condição nula, definindo  $\tau_{\text{null}}$ , que pode ser diferente para cada ressonância no espectro.

### *Relaxação transversal ( $T_2$ )*

Voltando à situação imediatamente após um pulso de  $90^\circ$ , no qual a magnetização transversal está em ressonância, existe outra maneira em que a magnetização observável pode ser perdida. A relaxação transversal refere-se à perda da magnetização líquida no plano  $x$ - $y$ .

Quando o campo magnético experimentado por cada spin na amostra não for exatamente o mesmo, alguns spins terão um campo local um pouco maior do que a média, fazendo com que eles tenham uma frequência mais alta e sigam à frente, enquanto outros experimentarão um campo um pouco menor e ficarão para trás. Isso resulta em um espalhamento dos vetores individuais de magnetização, o que leva a nenhuma magnetização líquida no plano transversal. (Figura 1.23).

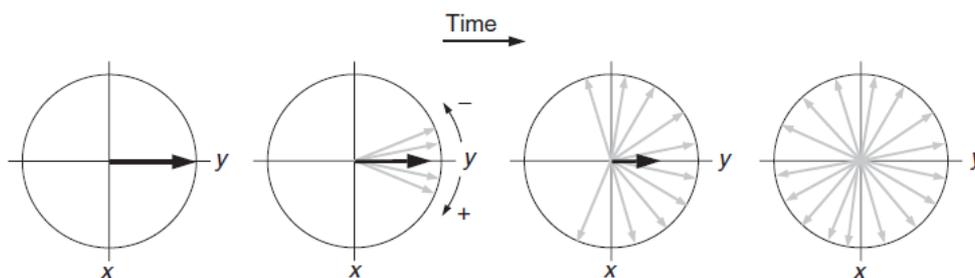


Figura 1.23. Relaxação transversal ( $T_2$ ).

A relaxação transversal é novamente assumida como um decaimento exponencial caracterizada pela constante de tempo  $T_2$ . Pode-se considerar que as diferenças de campo magnético na amostra surgem de duas fontes distintas, falta de homogeneidade do campo (questão instrumental) ou por

interações intramoleculares ou intermoleculares na amostra, que representam processos de relaxação transversais genuínos ou naturais.

### *RMN $^{13}\text{C}$ - Experimento de pulso simples*

Ao configurar um experimento, é necessário considerar o ângulo ideal de excitação do pulso que deve ser usado e a velocidade com que os pulsos podem ser aplicados à amostra para a média do sinal. Estes parâmetros dependem do tempo de relaxação do spin. Há dois casos a serem considerados para o experimento de pulso simples (Figura 1.24), quando se busca sensibilidade ou análises quantitativas. Em sequência será abordada apenas a análise quantitativa para RMN  $^{13}\text{C}$ .

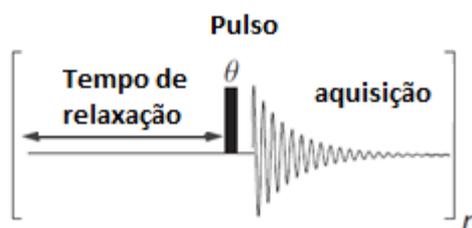


Figura 1.24. Elementos essenciais para pulso simples no experimento de RMN.

### *RMN $^{13}\text{C}$ Quantitativo*

As integrais nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de rotinas não são proporcionais à quantidade de carbono (não são medidas de intensidade relativa de sinal). Para que se obtenha medida quantitativa de RMN  $^{13}\text{C}$ , existem algumas características importantes que devem ser levadas em consideração. Além da necessidade de relação sinal-ruído adequada no espectro.

A aquisição do espectro por uma sequência de pulsos em um período de tempo muito curto com relação aos tempos de relaxação do spin causa perturbação de intensidades de sinais relativos no espectro, para evitar

isso, é essencial esperar que os spins relaxem completamente entre os pulsos, sendo necessário ter tempos de espera de pelo menos  $5T_1$  dos núcleos que relaxam mais lentamente. Embora os tempos de espera ou atraso ( $D_1$ ) da ordem de  $5T_1$  sejam geralmente apropriados para  $^1\text{H}$ , no estudo de heteronúcleos, como o  $^{13}\text{C}$ , esses períodos podem ser tediosamente longos, o que pode exigir muitos minutos entre as varreduras. Nesses casos, os reagentes de relaxação podem ser empregados para reduzir esses períodos a algo mais adequado.

Outra fonte de distorção de intensidade nos espectros heteronucleares surge do efeito nuclear Overhauser (NOE), interação entre os spins nucleares através do espaço por acoplamentos dipolares. Isto provoca mudanças nas intensidades de ressonância e está intimamente relacionado com a relaxação do spin nuclear.

Em um experimento de RMN  $^{13}\text{C}$  de rotina convencional, para não se observar nos espectros os acoplamentos com os  $^1\text{H}$ , utiliza-se o método de desacoplamento de  $^1\text{H}$ , e dessa forma, observa-se os sinais de  $^{13}\text{C}$  sem acoplamento com os  $^1\text{H}$ , mas o NOE não é suprimido. Para obtenção de espectros sem esse efeito utiliza-se o método de desacoplamento inverso. O desacoplamento de  $^1\text{H}$  só é aplicado durante o período de aquisição, neste caso, não ocorre transferência de polarização de  $^1\text{H}$  para  $^{13}\text{C}$  via NOE e, portanto, pode ser usado para medições quantitativas (Figura 1.25).

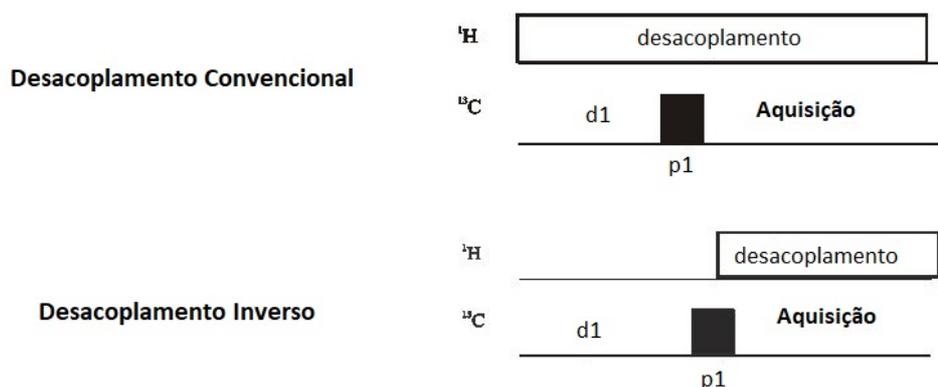


Figura 1.25. Métodos de desacoplamento para obtenção de RMN  $^{13}\text{C}$ .

### *Método de transferência de polarização - DEPT*

Os métodos de transferência de polarização são capazes de fornecer melhorias em intensidades de sinal (ganho de sensibilidade) e, além disso, esses experimentos podem permitir a diferenciação de grupos que possuem diferentes números de  $^1\text{H}$  ligados. A capacidade de editar espectros de carbono e, portanto, distinguir os carbonos quaternários,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$  oferecem uma alternativa aos métodos spin-echo e essas técnicas de transferência de polarização, como o experimento DEPT, tornaram-se experimentos de rotina para caracterização de moléculas orgânicas.

Os métodos de transferência de polarização aumentam a intensidade do sinal pela transferência de polarização de um núcleo com spin de alta razão giromagnética ( $\gamma$ ) para o outro núcleo com spin de baixa razão giromagnética ( $\gamma$ ), como por exemplo, o par  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . O experimento DEPT (*Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer*) é o método de transferência de polarização mais utilizado para  $^{13}\text{C}$ .

Na sequência de pulso DEPT considera-se um par de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  e que a ação de dois pulsos de  $180^\circ$  é realizada para focalizar deslocamentos químicos quando necessário. A sequência começa com um pulso de  $90^\circ$  (H), e após um período de  $1/2J$ , aplica-se outro pulso de  $90^\circ$  (C), no qual tanto o próton transversal quanto a magnetização do carbono evoluem de forma coerente. A

coerência heteronuclear evolui para um período de tempo adicional sob a influência do deslocamento químico do próton e do carbono, simultaneamente, até a aplicação de um pulso  $\theta$  no próton. A ação do pulso  $\theta$  é transferir a coerência heteronuclear, isto é, para regenerar a magnetização observável. Os detalhes desse processo de transferência dependem da multiplicidade do carbono, em outras palavras, os grupos CH, CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub> respondem de maneira diferente a esse pulso (Figura 1.26).

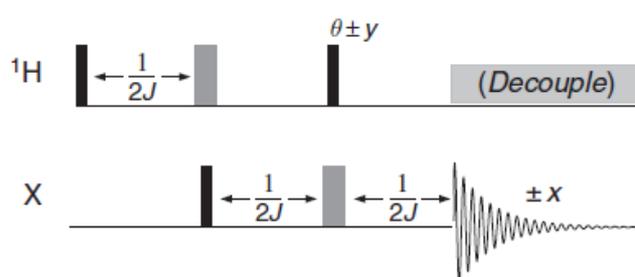


Figura 1.26. Sequencia de pulso para DEPT.

A chave para a edição de espectros DEPT é a percepção de que a fase e a intensidade dos espectros de carbono dependem do ângulo  $\theta$  aplicado ao próton. As fases dos sinais de DEPT com diferentes ângulos  $\theta$  está representado na Tabela 1.3. Sinais de multiplicidade de ressonância no espectro de DEPT.

Tabela 1.3. Sinais de multiplicidade de ressonância no espectro de DEPT.

	DEPT-45	DEPT-90	DEPT-135
X	0	0	0
XH	+	+	+
XH <sub>2</sub>	+	0	-
XH <sub>3</sub>	+	0	+

### DEPT55 quantitativo

Como o DEPT leva vantagem da maior razão giromagnética do  $^1\text{H}$  sobre o  $^{13}\text{C}$  (43 e 11 MHz T $^{-1}$ , respectivamente), teoricamente, tem um ganho de sensibilidade de 4 vezes, correspondendo a redução de 16 vezes no tempo de experimento. Para implementação de DEPT quantitativo, a sensibilidade é sacrificada para maximizar uniformidade do fator de resposta por ajustes em  $\Delta$  (atraso de transferência de magnetização) e  $\theta$  (ângulo de pulso lido).

Jacobsen e colaboradores<sup>38</sup> fizeram uma otimização dos parâmetros  $\Delta$  e  $\theta$  para realizar estudos de KIE de abundância natural. De acordo com seus estudos, valores otimizados seriam  $\Delta = 3,319$  ms e  $\theta = 55,72^\circ$ . Esses resultados correspondem a um valor positivo de 3,3 para CH e CH $_3$  e de 3,7 para CH $_2$ , que resulta em uma redução de aproximadamente 10 vezes no tempo de experimento, a sequência de pulso utilizada para o DEPT55 está representada na Figura 1.27.

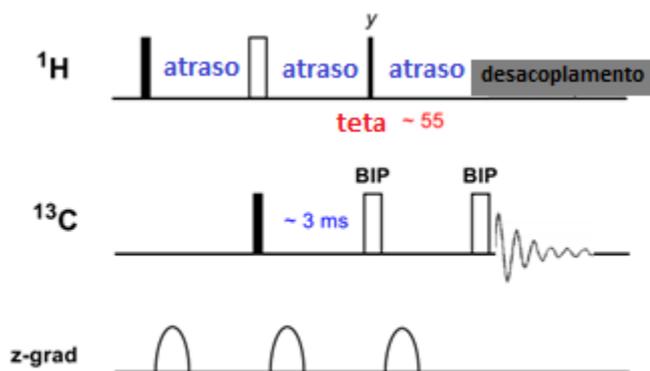


Figura 1.27. Sequência de pulso DEPT55 realizada por Jacobsen para medida quantitativa.

### 1.1.7 - Dinâmica Molecular

Técnicas computacionais se tornaram ferramentas muito populares para o design e descoberta de novas reações químicas através de identificação de intermediários reativos e estruturas de estado de transição (TS), assim como,

para racionalizar e prever estereosseletividade de reações orgânicas. A habilidade de modelar estruturas e energias de estruturas de TS competitivas tem grande importância no conhecimento de catálise assimétrica. Em particular, as clássicas abordagens da teoria do estado de transição (TST) vêm sendo exploradas nas últimas décadas no contexto de reações estereosseletivas.<sup>39</sup>

O ponto chave da TST está relacionado com o seguinte fato: a dissipação da energia vibracional de moléculas/solventes é mais rápida do que a quebra/formação de uma ligação. Adicionalmente, o TS é caracterizado como sendo uma superfície divisória perpendicular à coordenada da reação, sendo que uma vez que a espécie passe por o ponto de TS, ela não volta, isso é, não há recruzamento (*recrossing*). Dessa forma, todas as trajetórias passam através dessa superfície e vão em direção ao produto. Consequentemente, a TST pode superestimar a velocidade da reação. Entretanto, os movimentos dinâmicos ou colisões das moléculas podem provocar a volta das moléculas reacionais para os reagentes. Finalmente, na teoria de TST é assumido que os reagentes seguem um caminho mínimo de energia (MEP - *minimum energy path*) na superfície de energia potencial (SEP). Mesmo que a TST seja considerada uma aproximação muito boa, em alguns casos, como por exemplo, quando há a existência de um intermediário muito raso ou quando um vale se bifurca em dois caminhos diferentes (um único TS leva a dois diferentes produtos, seletividade não é determinada no TS), os fatores dinâmicos são essenciais para racionalizar a estereosseletividade.<sup>38</sup>

A exploração da transformação química de uma forma resolvida no tempo pela introdução de simulações de trajetórias dinâmicas moleculares vem impulsionando os estudos de dinâmica química. Essas simulações mostram como o movimento e o momento das moléculas induzem a reatividade e a seletividade das reações químicas.<sup>40</sup>

Como mencionado anteriormente, a dinâmica molecular tem sido aplicada para prever quantitativamente a razão de produtos em reações que apresentam uma SEP com bifurcação (Figura 1.28). A origem da bifurcação vem de estados de transição sequenciais sem um mínimo de energia. Nesses sistemas, não é a energia do TS que vai controlar a seletividade, mas sim a forma da SEP e os efeitos dinâmicos. Nessas circunstâncias, há um ponto de inflexão denominado inflexão crista do vale (VRI - *valley-ridge inflection*), no qual o vale da SEP muda dinamicamente para uma região instável.<sup>41</sup>

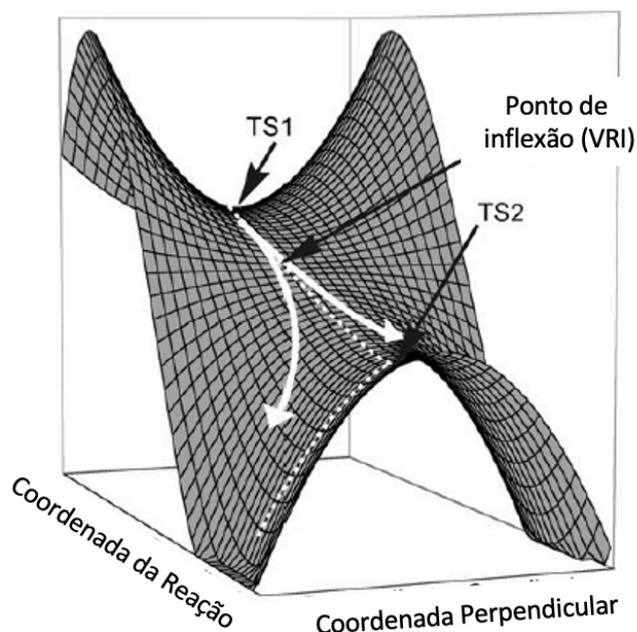


Figura 1.28. Modelo de uma SEP que apresenta bifurcação com dois estados de transição sequenciais. Figura adaptada da referência 41.

Muitas reações orgânicas como isomerizações, substituições e reações pericíclicas demonstraram apresentar caminhos reacionais bifurcados. Um exemplo foi publicado por Bogle e Singleton<sup>42</sup> em 2012, no qual foi descrito uma substituição nucleofílica em um carbono  $sp^2$ , onde a estereosseletividade foi determinada por fatores dinâmicos, como ilustrado na Figura 1.29. O mecanismo convencional para esse tipo de reação seria uma adição por etapas, entretanto estudos anteriores suportaram também um mecanismo concertado.

Dados experimentais demonstram uma preferência de formação de 2 comparado com 3 de 81:19. Adicionalmente, não é claro qual cloreto será perdido no TS caracterizado por DFT. Essas observações sugerem a presença de uma SEP bifurcada, onde apenas um TS leva a dois diferentes produtos. Os estudos dinâmicos mostraram que das 185 trajetórias que foram em direção aos produtos, 156 trajetórias levaram ao produto 2 e 29 trajetórias levaram ao produto 3 (razão de 84:16), no qual está em excelente acordo com os dados experimentais.

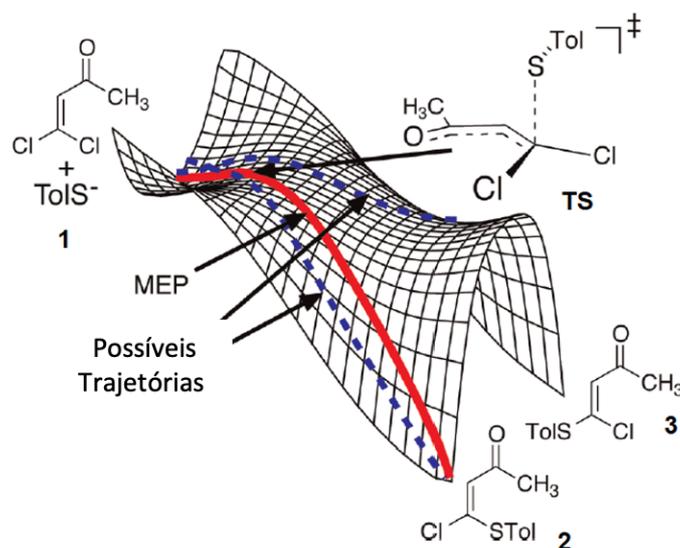


Figura 1.29. Superfície de energia qualitativa para reação de substituição nucleofílica. Figura adaptada da referência 42.

Além desse caso de existência de superfícies bifurcadas, outros exemplos em que a seletividade não é explicada pela TST são encontrados na literatura.<sup>43</sup> Dentre eles, um caso muito interessante foi descrito por Paton<sup>44</sup>, no qual é realizada dinâmica molecular para a reação de Diels-Alder (DA) cátion radical. Esse estudo foi baseado em resultados experimentais da literatura, onde foi observado que a reação de DA cátion radical utilizando o *trans*-anetol como substrato, ocorre a formação exclusivamente do produto *trans*, enquanto que ao utilizar o *cis*-anetol, ocorre a formação de uma mistura (Figura 1.30). A chave

para abordar esse tipo de situação seria compreender a competição entre a rotação de uma ligação e a etapa de fechamento de anel da ciclização na reação DA cátion radical, o que não seria de fácil explicação através da TST. Dessa forma, para explorar o grau de sincronicidade (concertada ou por etapas) e a estereosseletividade para esse tipo de reação, simulações de trajetórias quase-clássicas foram realizadas.

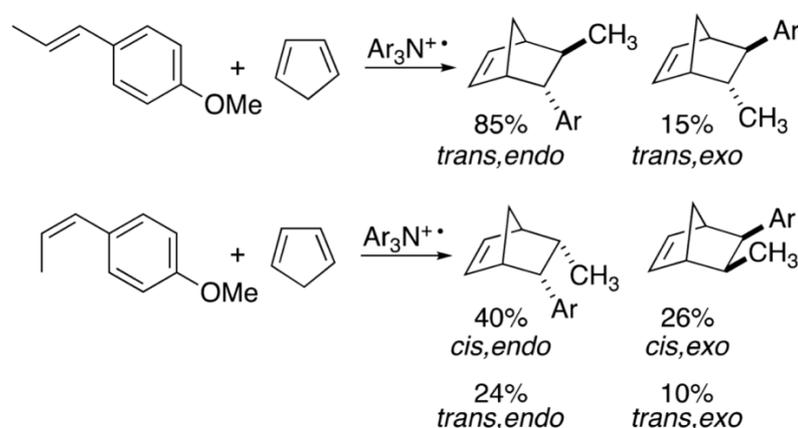


Figura 1.30. Resultados experimentais da reação de DA cátion radical para o *trans* e *cis*-anetol.

Foram computados caminhos reacionais para a reação de DA cátion radical utilizando o ciclopentadieno e o etileno como substratos (Figura 1.31). Consistente com dados da literatura, foi encontrado um estado de transição por etapas passando pelo intermediário V. A ciclização do intermediário pode levar ao produto  $\text{III}^{\bullet+}$  e ao caminho competitivo que leva ao  $\text{IV}^{\bullet+}$ . A partir do intermediário acíclico V, varreduras na SEP não revelaram essencialmente nenhuma barreira para a formação do cicloaduto  $\text{III}^{\bullet+}$ , adicionalmente a SEP é extremamente plana nesta região, aumentando a possibilidade de comportamento que não segue a TST, colocando em dúvida a existência desse intermediário. Nesse cenário, trajetórias quase-clássicas foram calculadas utilizando a estrutura de TS1 *gauche-in*. Das 150 trajetórias computadas, 140

levaram ao produto III<sup>+</sup>, nenhuma trajetória levou ao IV<sup>+</sup>, e em 40 trajetórias ocorreu recrossing.

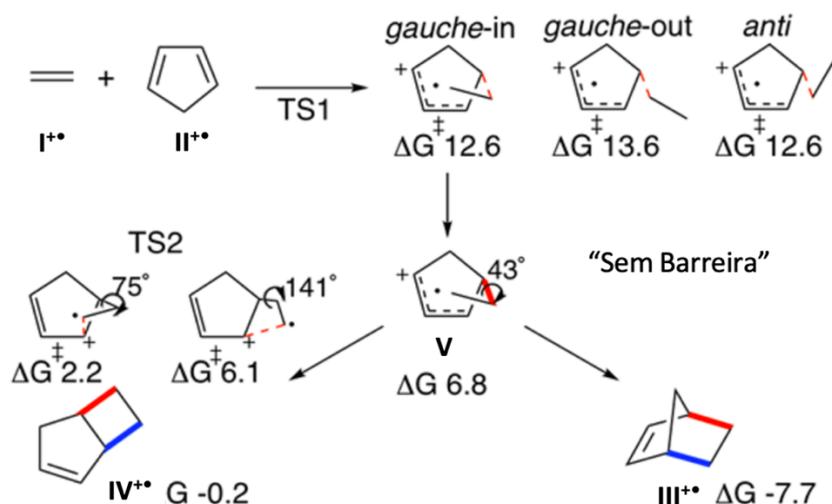


Figura 1.31. Estudo computacional para a reação de DA cátion radical.

Para entender se a reação pode ser considerada concertada ou por etapas, é levado em conta o intervalo de tempo (*time gap*) entre a formação das ligações C-C. De acordo com Houk<sup>45</sup>, se o *time gap* estiver entre 30-60 fs (tempo devida da vibração da ligação C-C), pode-se considerar dinamicamente concertado, enquanto se for maior, pode-se dizer que o mecanismo ocorre dinamicamente por etapas. De acordo com essa definição, a reação de DA cátion radical pode ser considerada por etapas, uma vez que a média do *time gap* obtido foi de ~167 fs, com exceção de algumas poucas trajetórias que levaram um tempo muito maior (~500 fs) (Figura 1.32). Esse resultado foi de certa forma contraditório já que não foi encontrado uma barreira entre o intermediário V e o produto III<sup>+</sup>. De acordo com o critério de energia, não é um intermediário (não há um vale em energia), porém em termos de tempo de vida, pode-se considerar a existência dele. Esse resultado reitera a descoberta de Singleton<sup>46</sup> de “intermediário dinâmico”, no qual a definição energética é de menor importância.

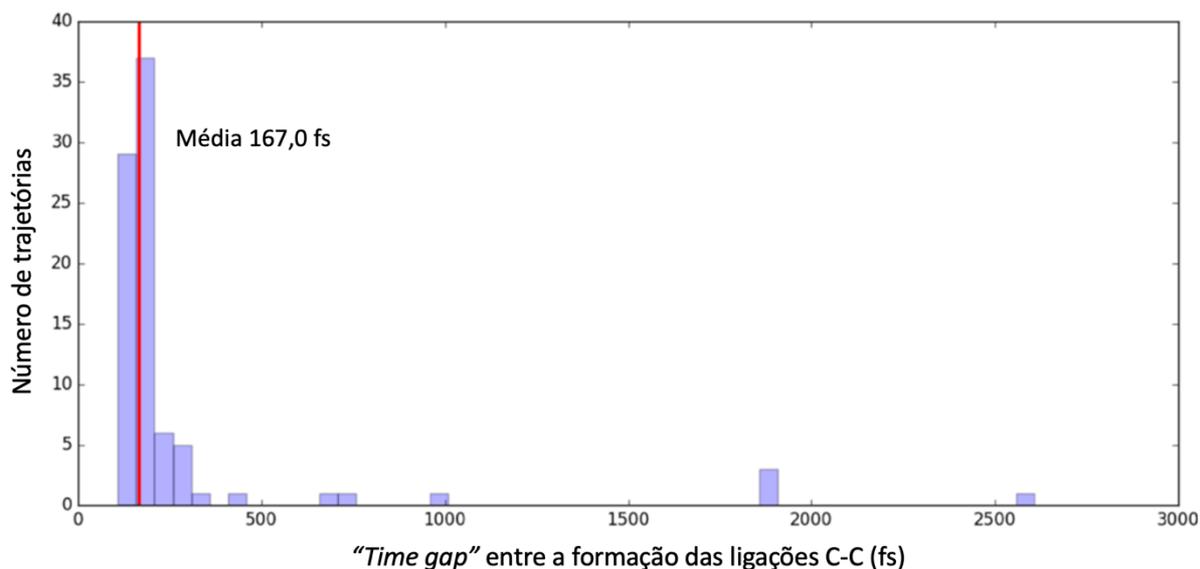


Figura 1.32. Relação entre número de trajetórias e “*time gap*” para a formação das ligações C-C que estão sendo formadas na reação. Figura adaptada da referência 44.

De acordo com os resultados obtidos, a maioria das trajetórias tiveram um *time gap* (~167 fs), e neste caso, não houve tempo suficiente para ocorrer a rotação da ligação, entretanto nas poucas trajetórias em que o *time gap* foi maior (~500 fs), observou-se a rotação da ligação, justificando a formação do outro isômero. Dessa forma, a competição entre a formação da ligação C-C e a rotação da ligação é fundamental para entender a estereosseletividade de reações de ciclização por etapas. As trajetórias foram plotadas em um gráfico de contorno de energia e estão representadas na Figura 1.33.

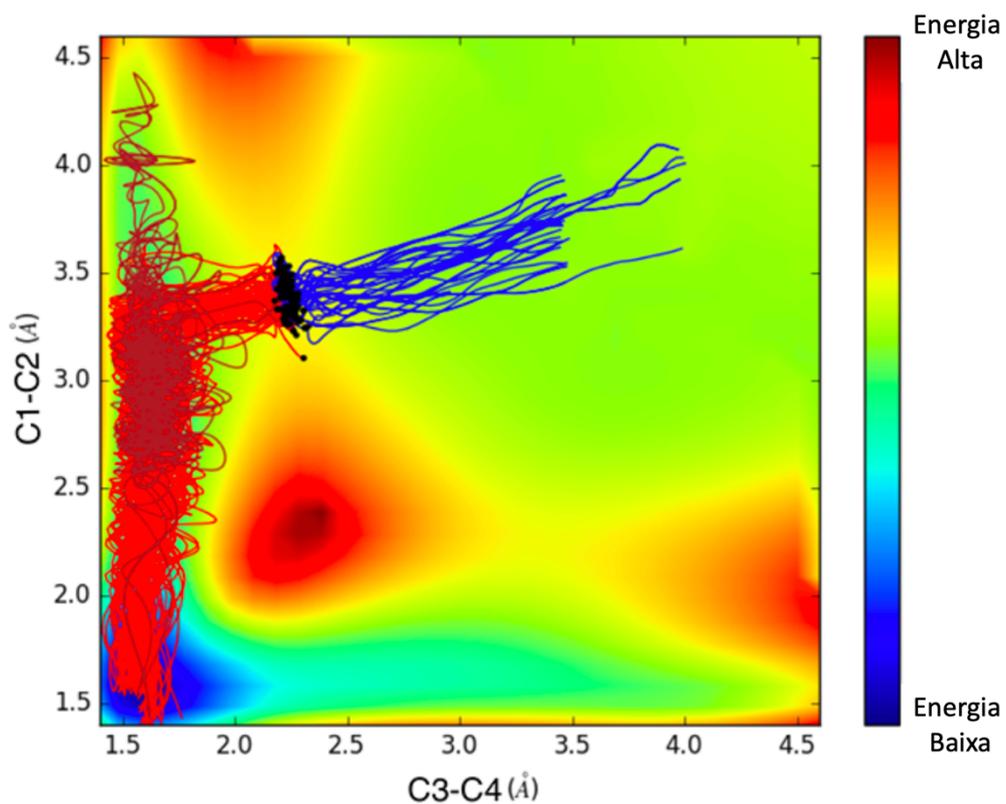


Figura 1.33. Gráfico de contorno de energia ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) para a reação de DA cátion radical para 150 trajetórias. As linhas azuis representam trajetórias que vão em direção a reagentes, as linhas vermelhas levam ao cicloaduto e os pontos pretos são as estruturas de partida. Figura adaptada da referência 44.

## 1.2 - Objetivos

Apesar da reação de cicloadição (3+2) empregando nitro-olefinas e azidas já ter sido descrita na literatura, nenhuma proposta mecanística fundamentada computacionalmente ou experimentalmente foi descrita até o presente momento. Portanto, em uma das vertentes deste trabalho pretendemos utilizar técnicas computacionais e estudos cinéticos para a elucidação dos processos mecanísticos desta reação. Primeiramente, avaliar a reação entre  $\beta$ -nitro-olefinas e azidas orgânicas para entender se a reação ocorre de forma concertada ou por etapas, como ocorre a etapa de eliminação do grupo nitro e qual das etapas consiste na etapa determinante da reação. Em sequência, avaliar a reação de  $\beta$ -nitro-olefinas e azida de sódio para entender o papel do catalisador nesse sistema reacional, conforme Figura 1.34.

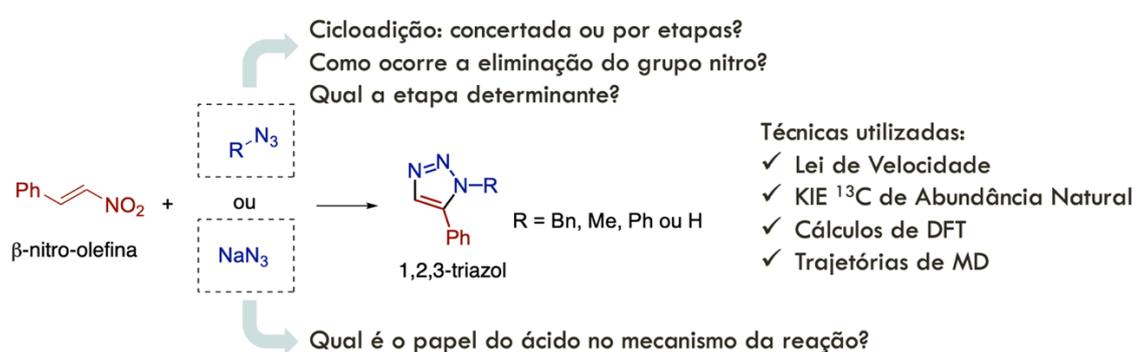


Figura 1.34. Sistemas reacionais para estudo mecanístico da reação de cicloadição entre  $\beta$ -nitro-olefinas e azidas.

Outra vertente buscará investigar a reação de cicloadição (3+2) de nitro-olefinas em um estudo sistemático que levará a preparação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos pelo uso de  $\alpha$ -nitro-olefinas e azidas orgânicas (Esquema 1.10).



Esquema 1.10. Preparação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos pelo uso de  $\alpha$ -nitro-olefinas.

### 1.3 - Resultados e Discussão

A combinação de estudos teóricos e experimentais para o entendimento profundo de reações químicas é de grande importância para o desenvolvimento ou para a melhoria de uma metodologia que venha a ser aplicada a uma vasta variedade de substratos, visto que dependendo da estrutura química, a reação pode ocorrer de forma diferente. Dessa forma, a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre  $\beta$ -nitro-olefina e azidas foi investigada de modo a compreender seu mecanismo e avaliar a reatividade de azidas orgânicas, sendo doadora de elétrons (benzil azida) ou retiradora de elétrons (fenil azida) e a azida de sódio. Além disso, outro fator estudado foi o papel do catalisador na reação. A importância da catálise, de como ela atua na reação, ou até mesmo o uso desnecessário do catalisador pode ser compreendido através desses estudos.

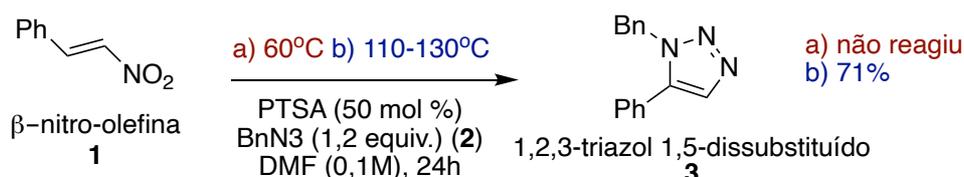
A discussão foi dividida de acordo com tipo de azida. Iniciou-se com os experimentos realizados com a benzil azida, no qual foi demonstrado que o catalisador não influencia na velocidade da reação, e assim, sem o catalisador realizou-se um estudo mais completo, abordando experimentos para encontrar parâmetros cinéticos como ordem e constante cinética da reação, além de estudo isotópico. Em sequência, foi apresentado os cálculos teóricos realizados para o caso das azidas orgânicas, focando principalmente na benzil azida. E, por fim, estão os resultados experimentais e teóricos com a utilização da azida de sódio, no qual foi possível averiguar a importância de se usar o catalisador nessa reação.

De forma complementar, ao invés de se utilizar a  $\beta$ -nitro-olefina para obtenção de triazóis 1,5-dissubstituídos, foi desenvolvido uma metodologia para a síntese de triazóis 1,4-dissubstituídos a partir de  $\alpha$ -nitro-olefinas, além de se avaliar os principais aspectos mecanísticos dessa reação através de cálculos teóricos.

### 1.3.1 - Benzil Azida

Dentre as condições encontradas na literatura para estudar a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e benzil azida **2**, avaliou-se a catálise pelo ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA).<sup>23</sup> Apesar do artigo reportar apenas um exemplo utilizando azidas orgânicas, a escolha desta condição decorreu devido a simplicidade da reação e ao fácil acesso do catalisador, visto que a maioria das outras condições envolve catálise por partículas imobilizadas<sup>47</sup>, não sendo de fácil obtenção e muitas vezes não solúvel no meio reacional e, portanto, mais difícil de realizar o monitoramento da reação, ou catálise metálica, como o  $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ .<sup>19</sup> Em metodologias mais recentes tem-se o uso de líquidos iônicos para essas reações.<sup>48</sup>

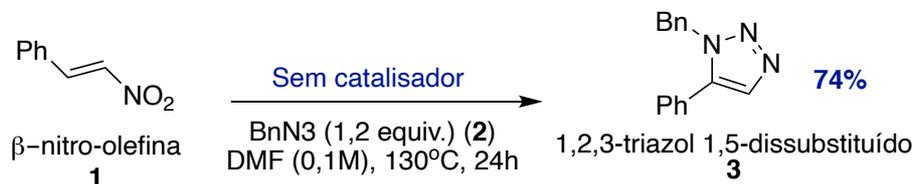
A reação não procedeu muito bem ao utilizar a condição estabelecida pelo artigo, não sendo observado o consumo do material de partida, em virtude da menor reatividade de azidas orgânicas ( $\text{RN}_3$ ) quando comparadas a  $\text{NaN}_3$ . Sendo assim, aumentou-se a temperatura de 60 °C para 110-130 °C obtendo o triazol de interesse **3** com 71% de rendimento (Esquema 1.11).



Esquema 1.11. Reação de cicloadição entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e benzil azida **2** utilizando PTSA como catalisador em temperaturas diferentes: a) 60°C e b) 110-130°C.

A fim de comparação, foi realizada uma reação na mesma condição, sem o uso de catalisador e, surpreendentemente, obteve-se os mesmos resultados, obtendo o produto **3** com 74% de rendimento (Esquema 1.12). Visto isso, percebeu-se que, nessas condições, o catalisador não tem papel

importante na obtenção do produto, mas poderia ter influência na cinética da reação, sendo interessante seu estudo.



Esquema 1.12. Reação de cicloadição entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e benzil azida **2** sem utilizar catalisador e temperatura de 130°C.

Uma vez encontrada a condição para a reação de cicloadição entre benzil azida e  $\beta$ -nitro-olefina iniciaram-se os estudos cinéticos. Para o acompanhamento reacional, avaliou-se o uso de técnicas disponíveis em nossa instituição como ATR, RMN e HPLC. As técnicas de UV e IV são muito utilizadas para acompanhamento cinético de reações químicas, em que é introduzida uma sonda no meio reacional para o monitoramento em tempo real, neste caso foi avaliado o IV-ATR. Essa técnica tem a vantagem de que o acompanhamento do consumo de reagentes e formação de produtos poderá ser feito sem a interferência da amostra, bem como identificação de possíveis intermediários reativos. Assim como o ATR, a técnica de RMN também tem as mesmas vantagens, deve-se atentar apenas ao tempo de reação, mas como os tempos reacionais destas reações estão entre 0,5 – 12 h, ela mostra-se adequada para a RMN já que podemos utilizar tempos de aquisição compatíveis a esta faixa. Para tal, deve-se determinar os tempos de relaxação destes componentes. Uma limitação seria o colapso de sinais entre espécies distintas. Já as técnicas de GC ou HPLC, são necessárias diversas corridas que podem variar em tempos de 10-30 min, inviabilizando a aplicação direta das amostras para intervalos menores que este mencionado. Neste sentido deve-se realizar a remoção de pequenas alíquotas para a análise. Para esta abordagem, é necessário construir

curvas de calibração para os componentes monitorados. Neste caso foi utilizado o HPLC para o monitoramento.

### **1.3.1.1 - Monitoramento da reação e determinação experimental de parâmetros cinéticos**

A princípio, a técnica mais simples para o acompanhamento da reação seria o ATR (Reflexão Total Atenuada), no qual é possível o monitoramento da reação em tempo real pela introdução de uma sonda no meio reacional, sendo possível coletar espectros de infravermelho de tempos em tempos e, dessa forma, ter a possibilidade de identificar intermediários reativos que poderiam não ser identificados em técnicas em que é necessária a preparação de amostra.

Além da forma convencional de se obter espectros de infravermelho (IV), o modo de transmissão/absorção, em que a radiação atravessa a amostra e uma parte da radiação é absorvida e a outra é transmitida, tem-se o modo de reflexão, em que o feixe incidente penetra a superfície da amostra interagindo com a matriz e retorna para a superfície após absorção parcial da radiação. A espectroscopia ATR faz uso de um cristal opticamente denso com alto índice de refração, a radiação passa através desse cristal em direção à amostra por um ângulo específico e sendo totalmente refletido em sua superfície interna. Assim, o feixe de luz penetrará numa camada fina da superfície da amostra e sofrerá perda de energia nos comprimentos de onda específicos daquela amostra, em consequência das múltiplas reflexões que ocorre ao longo da amostra, a intensidade da radiação é atenuada (Figura 1.35).

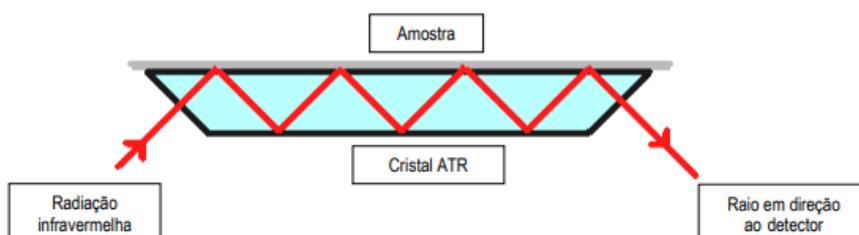
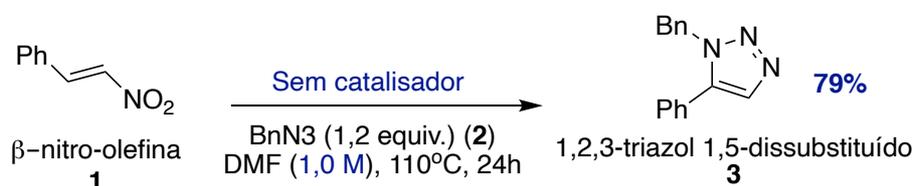


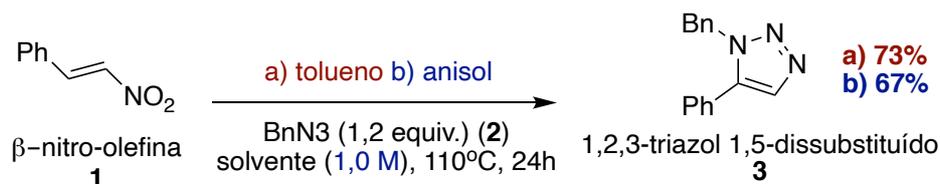
Figura 1.35. Esquema geral de espectroscopia de ATR.

Ao iniciar os estudos para acompanhar a reação utilizando ATR nos deparamos com alguns contratempos. O uso do solvente DMF, que absorve muito no IV suprimiu os sinais dos reagentes e produto. Para tentar melhorar essa questão, aumentou-se a concentração da reação para 1,0 M (ao invés de 0,1 M) para que a proporção dos substratos com relação ao solvente fosse maior, além disso, para diminuir os componentes absorventes da reação, e obter espectros de IV mais limpos, não se utilizou o catalisador (Esquema 1.13). Entretanto, tivemos os mesmos problemas de interferência do solvente.



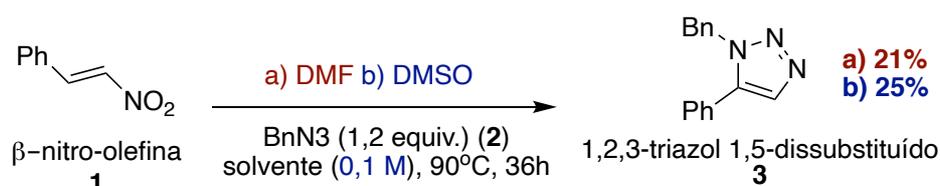
Esquema 1.13. Reação de cicloadição entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e benzil azida **2** sem catalisador e em maior concentração (1,0 M) para acompanhamento por ATR.

Como última tentativa, avaliou-se outros solventes que poderiam absorver menos no IV, como o tolueno, que é geralmente utilizado em reações de cicloadição para formação do triazol, e o anisol que é considerado um solvente verde (Esquema 1.14). Contudo, dificuldade de interpretar quais sinais seriam de cada substrato da reação inviabilizaram essa técnica.



Esquema 1.14. Avaliação da reação entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e benzil azida **2** nos solventes tolueno e anisol para acompanhamento por ATR.

Visto isso, outra técnica disponível em nossa instituição para o acompanhamento da reação seria o uso de RMN. A análise por RMN também tem a vantagem de poder monitorar a reação em tempo real, desde que a reação dure um tempo longo o suficiente para que a aquisição do espectro seja realizada. Como a reação de interesse dura em torno de 24 horas, isso não seria uma limitação. Outras questões como o uso de solvente deuterado e a concentração do sistema devem ser levadas em consideração. Assim, trocou-se o DMF por DMSO (solvente comumente encontrado na sua forma deuterada) e, quanto à concentração da reação, manteve-se 0,1 M. Porém, como a reação se processa à alta temperatura (110-130°C) e poderia causar algum dano ao equipamento, decidiu-se diminuir para 90°C (Esquema 1.15).



Esquema 1.15. Reação entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e benzil azida **2** à temperatura mais baixa (90°C) em dois solventes diferentes (DMF e DMSO) para acompanhamento por RMN.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  brutos foram analisados (retirou-se uma alíquota da reação e dissolveu-se em DMSO deuterado) e a quantificação foi realizada de acordo com a proporção das integrais conforme Figura 1.36 e Figura 1.37. Para isso, foram comparados os sinais de hidrogênios **CH** do triazol

em 7,75 ppm e integral padronizada para 1,00, e da nitro-olefina em 7,62 ppm com integral de 3,66 para DMF e integral de 3,07 para DMSO. Comparou-se as integrais dos hidrogênios **CH**<sub>2</sub> do triazol em 5,52 ppm apenas para demonstrar que na reação forma-se majoritariamente o regioisômero 1,5 (integral de 2,03 e 2,04, respectivamente) comparado com o regioisômero 1,4 (integral de 0,13 e 0,12, respectivamente). Como o rendimento da reação caiu significativamente com a diminuição da temperatura, não podendo ser um sistema modelo para uma avaliação cinética, optou-se por não usar essa condição.

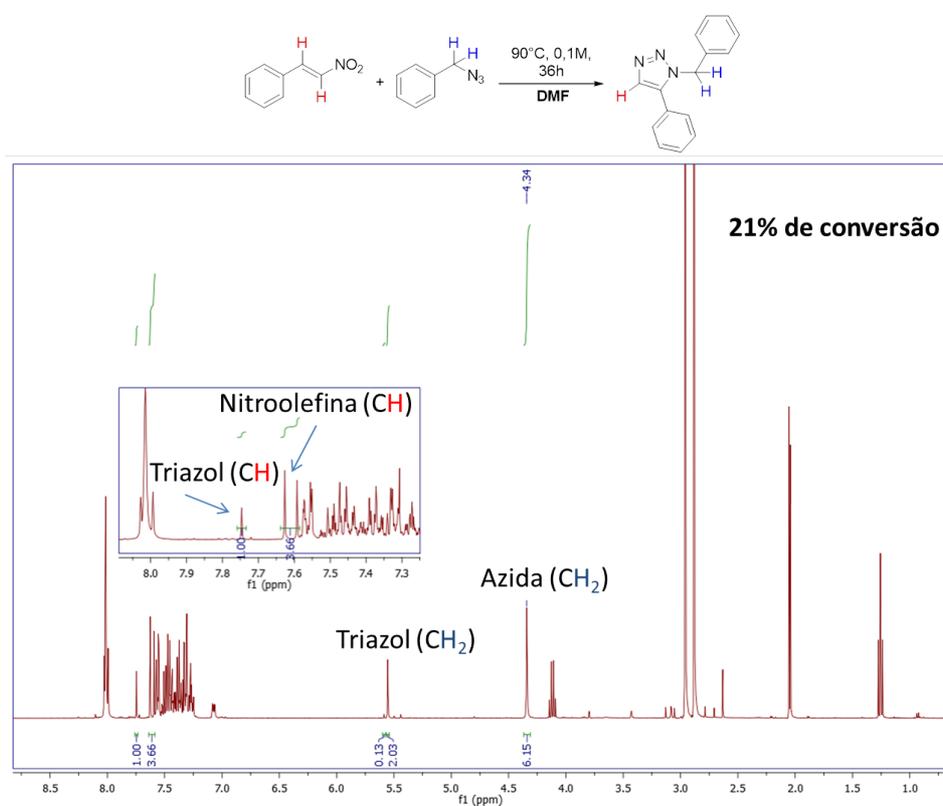


Figura 1.36. Espectro do bruto da reação entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e benzil azida **2** utilizando DMF à 90°C.

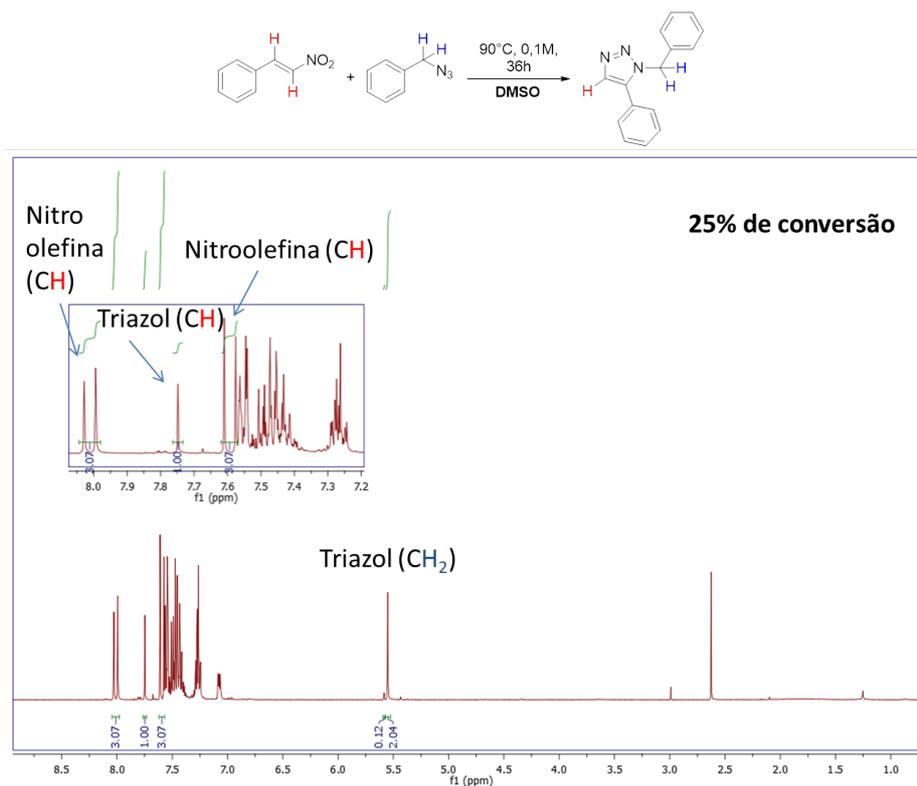
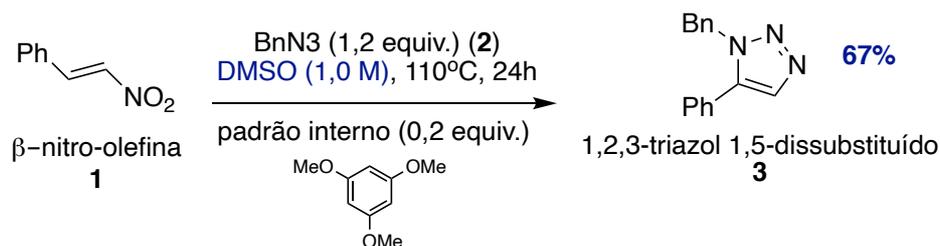


Figura 1.37. Espectro do bruto da reação entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e benzil azida **2** utilizando DMSO à 90°C.

Um resultado interessante nessa avaliação foi quanto ao rendimento da reação, que praticamente não se alterou com a mudança de solvente, DMF para DMSO. De um ponto de vista sustentável, o DMSO seria mais interessante por ser caracterizado como um solvente amarelo, enquanto o DMF é considerado vermelho.<sup>49</sup> Com isso, decidiu-se apenas recolher alíquotas ao longo da reação e quantificar por RMN <sup>1</sup>H, sem monitoramento em tempo real. Sendo assim, montou-se uma reação sem catalisador apenas para avaliar se essa forma seria adequada para se observar o perfil reacional no decorrer do tempo. Para a quantificação, foi adicionado um padrão interno no meio reacional, evitando erros de pipetagem (Esquema 1.16). Escolheu-se DMSO como solvente, uma vez que apresentou rendimento muito similar ao DMF e, além disso, como se pode observar no espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 1.37), seus sinais de hidrogênio não caem nas regiões dos substratos a serem quantificados, diferentemente do DMF (Figura 1.36). A concentração de 1,0 M foi escolhida

para que a relação dos sinais dos componentes reacionais com o solvente fosse menor. Após a coleta dos dados foi possível plotar uma curva de concentração vs tempo e observar a taxa de consumo tanto da benzil azida (vinho), quanto da  $\beta$ -nitro-olefina (azul), bem como da formação de triazol (verde), representado no gráfico da Figura 1.38.



Esquema 1.16. Condição reacional da reação entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e benzil azida **2** para acompanhamento por RMN.

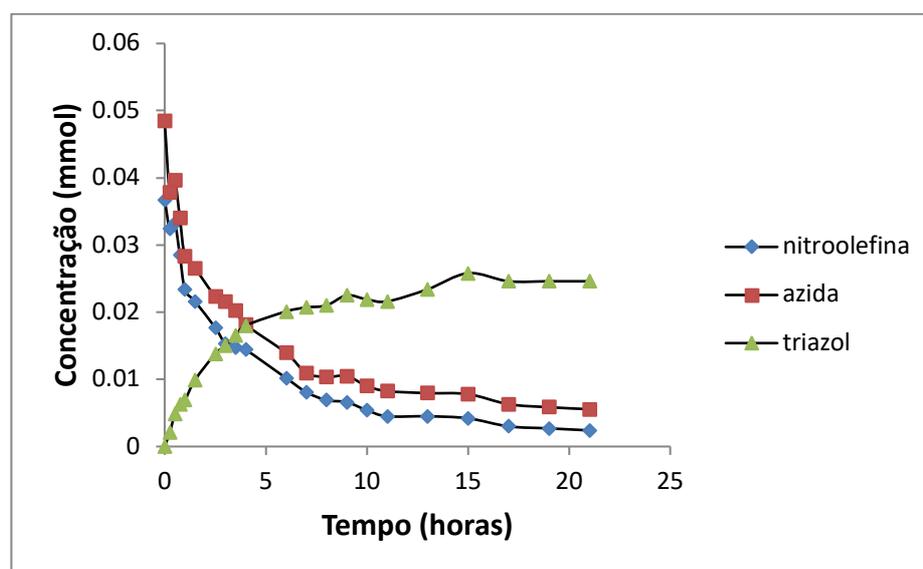


Figura 1.38. Perfil reacional da reação entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e benzil azida **2** em DMSO (1,0 M) e à 110°C, através de monitoramento por RMN de  $^1\text{H}$  durante 24 horas.

Apesar de ter sido possível realizar o acompanhamento por RMN  $^1\text{H}$ , as curvas apresentaram alguns desvios, além de alguns inconvenientes experimentais decorrentes da necessidade de dissolver as amostras em solvente

deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), transferir para um tubo de RMN e fazer a aquisição do espectro. Alternativamente, avaliou-se o monitoramento por HPLC, atividade essa iniciada através da construção de uma curva de calibração usando o método de padronização interna. Este método consiste em adicionar um composto (padrão interno), sempre com a mesma concentração, em todas as soluções utilizadas para obter a curva analítica (Figura 1.39). Neste tipo de padronização, as áreas dos analitos (variável) são divididas pela área do padrão interno (constante) e isso evita flutuações quanto a pequenos desvios de volume aplicado.

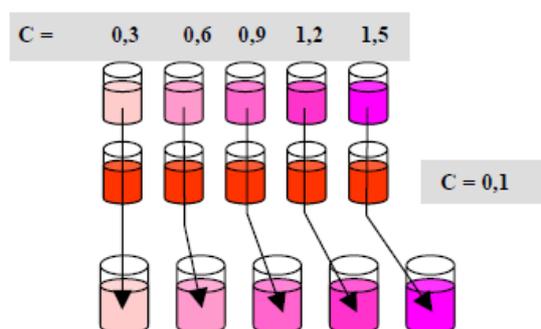
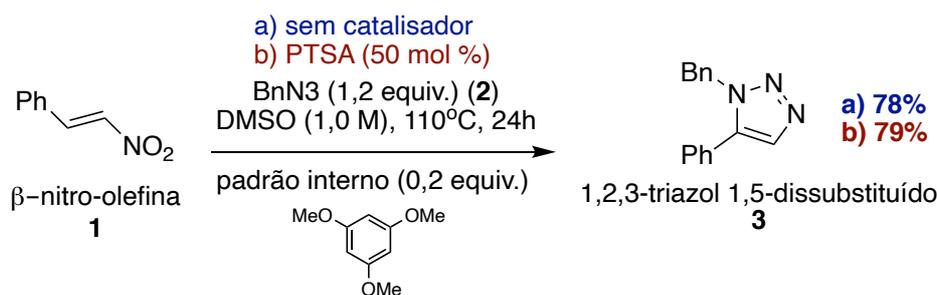


Figura 1.39. Método de quantificação por padronização interna.

Após a obtenção da curva de calibração (veja em seção 3.5.1), foi possível iniciar o monitoramento. Primeiramente, foi investigado o papel do catalisador na taxa de velocidade da reação. Assim, foram feitas duas reações (com e sem PTSA) paralelas, de forma a evitar interferências externa no experimento (Esquema 1.17). Curiosamente, pelo perfil reacional das duas reações, observou-se que o PTSA não teve nenhuma influência na velocidade da reação (Figura 1.40). Acreditava-se que pelo menos no início da reação, o ácido (PTSA) poderia influenciar na taxa de conversão e, que no decorrer do tempo, como ocorre a formação de um ácido ( $\text{HNO}_2$ ), a reação poderia ser auto catalisada.



Esquema 1.17. Condição reacional da reação entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e benzil azida **2** para monitoramento por HPLC com e sem catalisador.

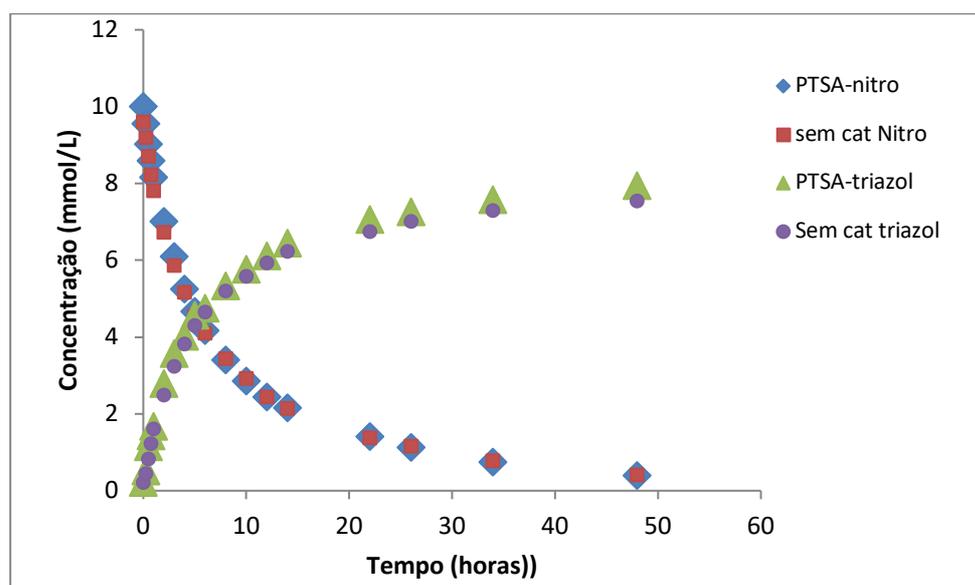


Figura 1.40. Comparação do perfil reacional da reação entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e benzil azida **2** com e sem catalisador através de monitoramento por HPLC.

Uma vez que foi observado que o catalisador não influencia na velocidade da reação, prosseguiu-se com os experimentos cinéticos sem o uso de PTSA. Os métodos mais comuns para obter a ordem e a constante cinética da reação são o Método Integral e o Método Diferencial. No método integral, é suposto uma ordem para a reação (ordem 1, 2, 3, entre outras de número inteiro) e com os valores obtidos de concentração vs tempo substitui-se os valores nas equações de leis integradas de velocidade, e aquela que apresentar maior linearidade, provavelmente é a ordem da reação. Esse método tem a vantagem de se obter o resultado de forma direta a partir de concentração e tempo e a

desvantagem de não ser possível determinar ordens não inteiras. No método diferencial, é necessário ter as velocidades de reações, que nem sempre é fácil de se obter. O mais comum é o método de velocidades iniciais, em que a partir de curvas de concentração *vs* tempo do início da reação (em que ainda há pouca concentração de produto e, dessa forma, não ter interferência na medida) encontra-se a velocidade da reação. Tendo-se medidas velocidades de reações em concentrações diferentes, substitui-se os valores no gráfico de velocidade *vs* concentração e tira-se a ordem da reação.

Nesse trabalho, usou-se o método diferencial e a dependência da velocidade da reação com relação à concentração dos reagentes, benzil azida e  $\beta$ -nitro-olefina, foi avaliada pelo método das velocidades iniciais. O monitoramento das reações foi realizado até conversão de pelo menos 8% do reagente, em que ainda se observava uma linearidade na curva e não ocorresse interferência com produto que está sendo formado. Assim, foram realizadas cinco reações variando a concentração de  $\beta$ -nitro-olefina (7,65-20,0 mM) e mantendo a concentração de benzil azida constante (12,0 mM). E outras cinco reações variando a concentração de benzil azida (6,0-13,8 mM) e mantendo a concentração de  $\beta$ -nitro-olefina (10,0 mM). Os detalhes experimentais podem ser encontrados na parte experimental.

Para cada concentração obteve-se uma curva linear de [concentração] *vs* [tempo], sendo o coeficiente angular de cada reta a velocidade de cada reação. Tendo-se a velocidade de cada reação em diferentes concentrações, de acordo com a equação de velocidade, determinou-se a ordem da reação com relação a cada reagente:

$$vel = k [\text{nitro}]^x [\text{azida}]^y$$

$$\text{se } [\text{azida}] = \text{constante} \therefore vel = C [\text{nitro}]^x \rightarrow \log vel = \log C + x \log [\text{nitro}]$$

$$\text{se } [\text{nitro}] = \text{constante} \therefore vel = C [\text{azida}]^x \rightarrow \log vel = \log C + x \log [\text{azida}]$$

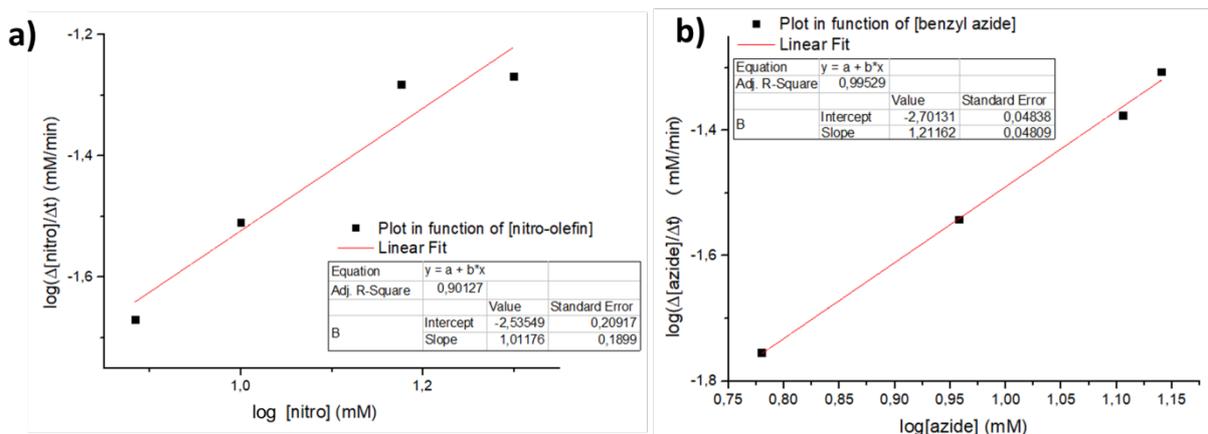
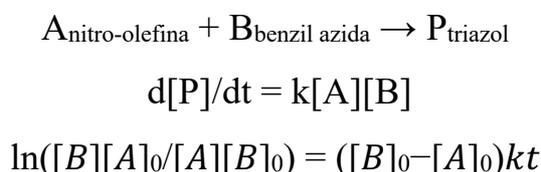


Figura 1.41. a) Obtenção da ordem da reação com relação à  $\beta$ -nitro-olefina. b) Obtenção da ordem da reação com relação à benzil azida.

Como podemos observar no gráfico da Figura 1.41a, a variação da concentração da nitro-olefina, mantendo-se a benzilazida constante, evidenciou dependência de aproximadamente primeira ordem para a  $\beta$ -nitro-olefina, sob essas condições. Da mesma forma, como se pode ver no gráfico Figura 1.41b, a ordem da reação com relação à benzil azida também é de primeira ordem. Dessa forma, tem-se que a reação apresenta ordem global igual a dois ( $vel = k [\text{nitro}]^1 [\text{azida}]^1$ ).

Para uma reação de segunda ordem, de acordo com as leis integradas de velocidade, tem-se as seguintes equações:



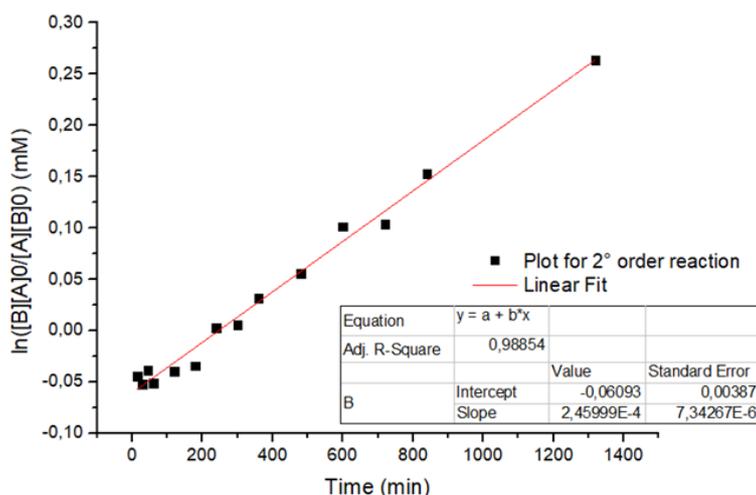


Figura 1.42. Obtenção da constante de velocidade da reação entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e benzil azida **2**.

$$2,45999e^{-4} = ([B]_0 - [A]_0)k$$

$$k = 1,68 \times 10^{-6} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

A partir das equações acima se substituí os valores de concentração e tempo para obter o gráfico da Figura 1.42 e obtém-se a constante de velocidade,  $k = 1,68 \times 10^{-6} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .

### 1.3.1.2 - Estudo de Efeito Isotópico Cinético de Abundância Natural de $^{13}\text{C}$

Para realizar o estudo isotópico cinético de abundância natural de  $^{13}\text{C}$ , foi utilizado o método do Singleton, conforme já detalhado na introdução. As reações foram realizadas em triplicata com diferentes conversões (A = 94%; B = 93%; C = 89%), todas as reações foram feitas para recuperação do material de partida ( $\beta$ -nitro-olefina) e, dessa forma, foi necessária alta conversão de reação. As análises de RMN foram realizadas em parceria com o professor Cláudio Tormena nas instalações da UNICAMP.

Como o efeito isotópico esperado é muito pequeno, os experimentos de RMN devem ser realizados com cautela para que os resultados

sejam referentes ao efeito isotópico e não ao erro de quantificação. Quanto maior a precisão, que neste caso em especial significa maior razão sinal/ruído, temos maior o tempo de máquina. Dessa forma, há um compromisso entre tempo e a precisão do experimento (detalhes sobre o experimento estão na parte experimental). Para os estudos avaliaram-se duas técnicas quantitativas, o RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado e sem efeito NOE (Singleton) e o DEPT55 (Jacobsen). A vantagem de se utilizar o DEPT55 frente ao RMN  $^{13}\text{C}$  quantitativo é a redução do tempo de experimento (ou mantendo-se o tempo, tem-se um espectro com menor relação sinal-ruído), entretanto, nessa técnica não se observa os carbonos quaternários. Avaliou-se também a adição de um agente de relaxação de spin,  $\text{Cr}(\text{acac})_3$ , em que se espera menor tempo de experimento devido a diminuição de  $T_1$  (relaxação longitudinal).

Antes de realizar os experimentos certificou-se quais sinais representavam cada átomo de carbono da estrutura, para isso, utilizou-se a técnica de RMN *HSQC*. Na Figura 1.43 encontra-se o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da  $\beta$ -nitro-olefina com seus sinais de carbonos identificados.

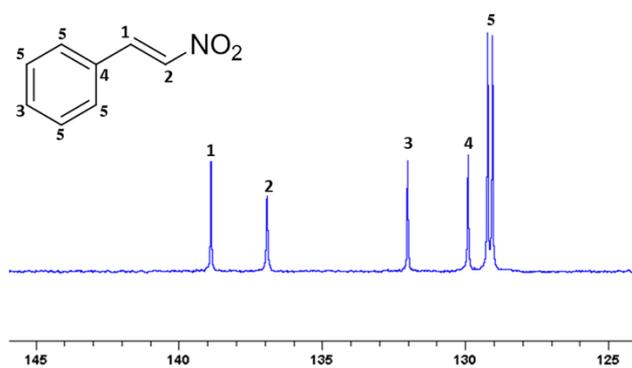


Figura 1.43. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da  $\beta$ -nitro-olefina.

Dessa forma, foram adquiridos pelo menos cinco espectros de RMN para cada amostra (A, B, C e padrão) em cada técnica ( $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\text{Cr}(\text{acac})_3$ ,

DEPT55, DEPT55 Cr(acac)<sub>3</sub>), utilizou-se como carbono de referência (integral igual a um) o carbono C-3 que se encontra mais distante do sítio reacional e em teoria deveria manter sua razão isotópica constante. Os valores das médias das integrais e seus respectivos R/R<sub>0</sub> estão nas tabelas a seguir.

Tabela 1.4. Integrais dos espectros de <sup>13</sup>C para as amostras A, B e C recuperadas, e suas respectivas composições isotópicas com relação ao padrão.

<sup>13</sup> C	Integrais*				R/R <sub>0</sub> **		
Carbono	Padrão	A	B	C	A	B	C
C-1 <sub>β</sub> -nitro	0,9987	1,0632	1,0660	1,0413	1,0645	1,0674	1,0426
C-2 <sub>α</sub> -nitro	0,9863	1,0258	1,0361	1,0059	1,0401	1,0505	1,0199
C-3 <sub>p</sub> -substituído	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
C-4 <sub>quaternário</sub>	0,9949	1,0154	0,9966	1,0124	1,0205	1,0017	1,0175

\*média de integrais de 5 experimentos realizados consecutivamente. \*\*valores obtidos das integrais de A, B e C dividido pelo Padrão.

Tabela 1.5. Integrais dos espectros de <sup>13</sup>C com adição de Cr(acac)<sub>3</sub> para as amostras A, B e C recuperadas, e suas respectivas composições isotópicas com relação ao padrão.

<sup>13</sup> C Cr(acac) <sub>3</sub>	Integrais*				R/R <sub>0</sub> **		
Carbono	Padrão	A	B	C	A	B	C
C-1 <sub>β</sub> -nitro	0,9957	1,0430	1,0640	1,0450	1,0475	1,0686	1,0495
C-2 <sub>α</sub> -nitro	0,9852	1,0197	1,0349	1,0206	1,0350	1,0505	1,0359
C-3 <sub>p</sub> -substituído	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
C-4 <sub>quaternário</sub>	1,0022	1,0058	0,9942	1,0092	1,0037	0,9920	1,0070

\*média de integrais de 5 experimentos realizados consecutivamente. \*\*valores obtidos das integrais de A, B e C dividido pelo Padrão.

Tabela 1.6. Integrais dos espectros de DEPT55 para as amostras A, B e C recuperadas, e suas respectivas composições isotópicas com relação ao padrão.

DEPT55	Integrais*				R/R <sub>0</sub> **		
Carbono	Padrão	A	B	C	A	B	C

C-1 $\beta$ -nitro	1,0222	1,0808	1,0846	1,0712	1,0573	1,0610	1,0479
C-2 $\alpha$ -nitro	0,9279	0,9617	0,9723	0,9551	1,0364	1,0478	1,0293
C-3 $p$ -substituído	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
C-4 $q$ uaternário	-	-	-	-	-	-	-

\*média de integrais de 5 experimentos realizados consecutivamente. \*\*valores obtidos das integrais de A, B e C dividido pelo Padrão.

Tabela 1.7. Integrais dos espectros de DEPT55 com adição de Cr(acac)<sub>3</sub> para as amostras A, B e C recuperadas, e suas respectivas composições isotópicas com relação ao padrão.

DEPT55 Cr(acac) <sub>3</sub>	Integrais*				R/R <sub>0</sub> **		
	Padrão	A	B	C	A	B	C
C-1 $\beta$ -nitro	1,0278	1,0728	1,0869	1,0779	1,0438	1,0575	1,0488
C-2 $\alpha$ -nitro	0,9154	0,9388	0,9550	0,9462	1,0256	1,0434	1,0337
C-3 $p$ -substituído	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
C-4 $q$ uaternário	-	-	-	-	-	-	-

\*média de integrais de 5 experimentos realizados consecutivamente. \*\*valores obtidos das integrais de A, B e C dividido pelo Padrão.

Com os valores de R/R<sub>0</sub> e F (conversão) o cálculo de KIE foi realizado de acordo com a equação 3 e os resultados obtidos estão sumarizados na Tabela 1.8. KIE e erro associado ( $\Delta$ KIE) a partir dos valores de R/R<sub>0</sub> e equação 2.

$$R/R_0 = (1 - F)^{\left(\frac{1}{KIE}\right)^{-1}} \quad (3)$$

$$KIE_{calcd} = \frac{\ln(1-F)}{\ln[(1-F)^{R/R_0}]} \quad (4)$$

Tabela 1.8. KIE e erro associado ( $\Delta$ KIE) a partir dos valores de R/R<sub>0</sub> e equação 2.

Carbono	<sup>13</sup> C		<sup>13</sup> C Cr(acac) <sub>3</sub>		DEPT 55		DEPT 55 Cr(acac) <sub>3</sub>	
	KIE	$\Delta$ KIE	KIE	$\Delta$ KIE	KIE	$\Delta$ KIE	KIE	$\Delta$ KIE
C-1 <sub><math>\beta</math></sub> -nitro	1,0224	0,0043	1,0216	0,0046	1,0212	0,0031	1,0198	0,0029
C-2 <sub><math>\alpha</math></sub> -nitro	1,0140	0,0051	1,0158	0,0052	1,0131	0,0051	1,0132	0,0028
C-3 <sub>para</sub>	1	-	1	-	1	-	1	-
C-4 <sub>quaternário</sub>	1,0053	0,0066	1,0005	0,0051	-	-	-	-

Comparando os KIEs obtidos em cada experimento, observa-se que os resultados foram bem similares, independente da técnica utilizada. Vale ressaltar que no caso do DEPT55 não é possível identificação do carbono quaternário, sendo esta uma desvantagem dessa análise, apesar de ser este fato irrelevante para a reação estudada neste trabalho. Analisando o tempo de aquisição com suas respectivas razões sinal/ruído (Tabela 1.9), pode-se aferir que ao realizar o DEPT55 com Cr(acac)<sub>3</sub>, há um grande aumento de relação sinal-ruído (1147,87) em um tempo relativamente curto (36min 20s), mas como no nosso caso o composto apresenta um carbono quaternário, a técnica que melhor se adequa é o RMN <sup>13</sup>C quantitativo com adição de Cr(acac)<sub>3</sub>.

Tabela 1.9. Relação de tipo de experimento com seus respectivos tempos de experimento e razão sinal/ruído.

Tipo de experimento	Tempo de experimento	razão sinal/ruído
<sup>13</sup> C	2h 13min 37s	490,74
<sup>13</sup> C Cr(acac) <sub>3</sub>	32min 17s	516,01
DEPT 55	2h 30min 20s	1485,15
DEPT 55 Cr(acac) <sub>3</sub>	36min 20s	1147,87

Quanto à interpretação dos resultados obtidos, de acordo com os possíveis caminhos reacionais, a reação que leva ao 1,2,3-triazol 1,5-

dissubstituído pode passar por dois estados de transição na etapa de cicloadição 1,3-dipolar, **TS-1** de forma concertada ou **TS-2** por etapas. Outras etapas da reação que também devem ser levadas em conta são a etapa de eliminação **TS-4** e ao **TS-3** que leva ao outro regioisômero, conforme Figura 1.44. Maiores detalhes com respeito a estes cálculos e interpretação serão discutidos na Seção 1.3.2.

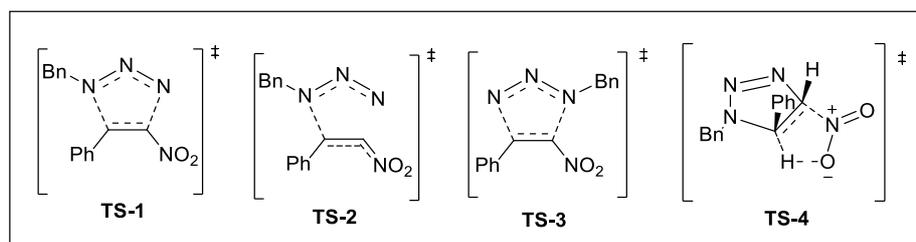


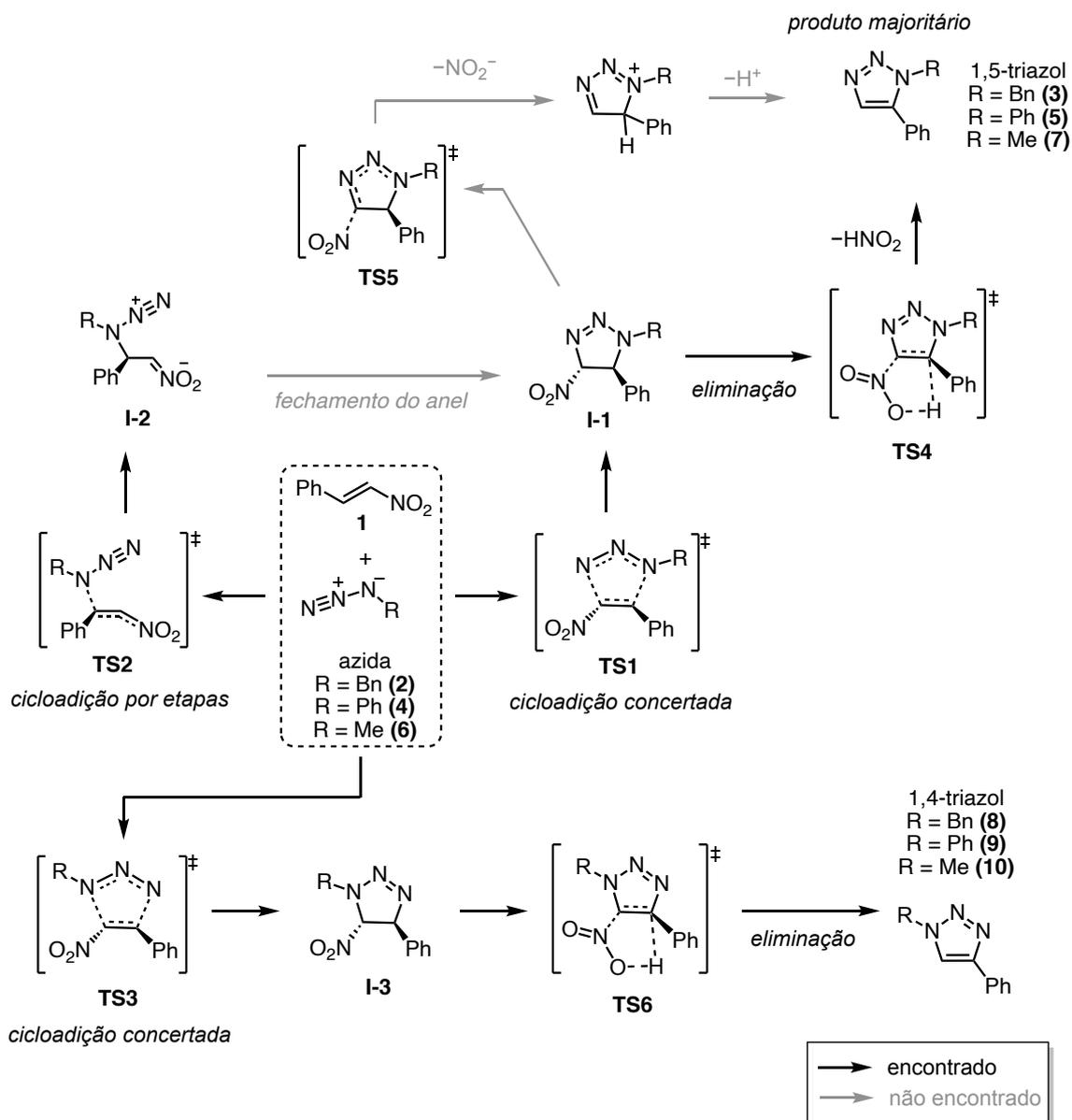
Figura 1.44. Possíveis estados de transição para a etapa determinante da reação entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e benzil azida **2**.

### 1.3.2 - Estudo Teórico para Azidas Orgânicas

Além dos estudos cinéticos experimentais, a natureza da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e nitro-olefinas foi explorada através de cálculos teóricos. Os cálculos teóricos neste caso nos ajudam na proposição de intermediários reativos e na exploração de possíveis caminhos reacionais distintos. Nesse trabalho, foi utilizado o funcional de Truhlar M06-2X<sup>50</sup>, que oferece excelentes resultados no que tange geometrias, barreiras energéticas e interações não covalentes para moléculas orgânicas junto com o conjunto de bases def2-TZVP. Para considerar o solvente no cálculo, utilizou-se o modelo de solvatação implícito padrão no pacote Gaussian 09 (IEF-PCM).

Serão abordados principalmente os estudos teóricos referentes à benzil azida, uma vez que temos dados experimentais para validar os resultados teóricos. De acordo com os resultados experimentais obtidos anteriormente, a reação ocorre de forma satisfatória sem o uso de catalisador (PTSA) e utilizando

o DMSO como solvente, visto isso, os cálculos teóricos foram realizados nessas condições. Complementarmente aos estudos com relação à  $\text{BnN}_3$  (**2**), a  $\text{PhN}_3$  (**4**) e a  $\text{MeN}_3$  (**6**) também foram contempladas a fim de compararmos questões eletrônicas e estéricas no perfil reacional. Tanto a cicloadição concertada quanto por etapas foram consideradas, passando por **TS1** ou **TS2**, respectivamente, fornecendo os produtos **3**, **5** e **7**. O estado de transição responsável por conectar **I-2** ao **I-1** não foi encontrado em nenhum caso avaliado no nível de teoria estudado. Uma situação similar foi reportada por Houk<sup>29d</sup> e colaboradores com intermediários zwitteriônicos similar ao nosso caso. A etapa elementar responsável por aromatizar o anel de triazol consiste na eliminação do grupo  $\text{HNO}_2$ , passando por um mecanismo concertado (**TS4**) ou por etapas (**TS5**). Entretanto, depois de buscas exaustivas, apenas o processo concertado foi encontrado. Por fim, as mesmas etapas elementares foram consideradas para obter os produtos **8**, **9** e **10**, passando pelos estados de transição **TS3** e **TS6** (Esquema 1.18).



Esquema 1.18. Caminhos reacionais para a reação de cicloadição entre  $\beta$ -nitroolefina e azidas orgânica.

Através de uma análise geral do perfil de energia representado na Tabela 1.10 e Figura 1.45, foi possível concluir que independentemente da azida utilizada, o caminho de menor energia leva à formação do 1,5-triazol. As geometrias dos estados de transição computados estão na Figura 1.46. Ambos  $\text{BnN}_3$  e  $\text{MeN}_3$  apresentaram **TS1** ligeiramente menor em energia comparado com **TS2** ( $0,5\text{-}0,7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), com exceção da  $\text{PhN}_3$  que não foi encontrado o estado de transição por etapas. Esse cenário sugere uma competição entre a cicloadição

concertada e por etapas. Analisando os caminhos competitivos para os triazóis 1,5 e 1,4-dissubstituídos, a diferença de energia relativa entre os **TS1** e **TS3** foi  $\Delta\Delta G_{\text{calc}}^{\ddagger} = 2,5, 2,7$  e  $3,5$  kcal mol<sup>-1</sup> para **2**, **4** e **6**, respectivamente, justificando a maior formação do 1,5-triazol.

Tabela 1.10. Energias relativas calculadas para a reação de cicloadição entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e BnN<sub>3</sub> (**2**), PhN<sub>3</sub> (**4**) e MeN<sub>3</sub> (**6**) em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMSO).

Estruturas	BnN <sub>3</sub> ( <b>2</b> )	PhN <sub>3</sub> ( <b>4</b> )	MeN <sub>3</sub> ( <b>6</b> )
Reagentes	0,0	0,0	0,0
TS1	32,9 [32,9]	34,1 [34,1]	32,0 [32,0]
I-1	-7,1	-4,4	-6,8
TS2	33,4 [33,4]	*	32,7 [32,7]
I-2	33,6	*	32,9
TS3	35,4 [35,4]	36,8 [36,8]	35,5 [35,5]
TS4	18,1 [25,2]	22,7 [27,1]	16,9 [23,7]
1,5-triazol	-37,9	-32,1	-37,9
I-3	-7,7	-6,1	-8,5
TS6	12,5 [20,2]	16,2 [22,3]	10,6 [19,1]
1,4-triazol	-40,2	-35,7	-40,0

\*não encontrado

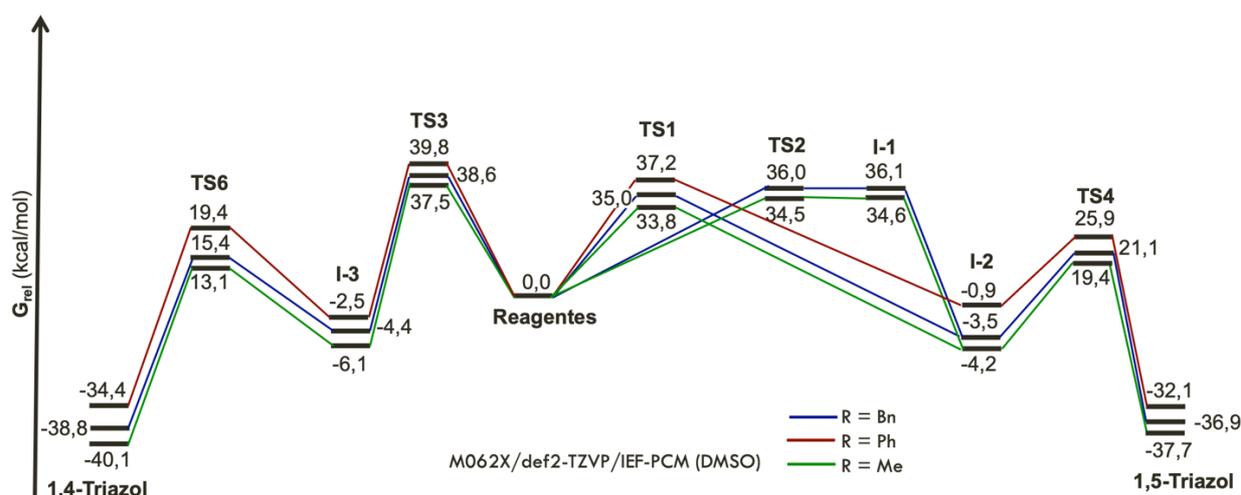


Figura 1.45. Perfil de energias relativas calculadas para a reação de cicloadição entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e BnN<sub>3</sub> (**2**), PhN<sub>3</sub> (**4**) e MeN<sub>3</sub> (**6**) em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMSO).

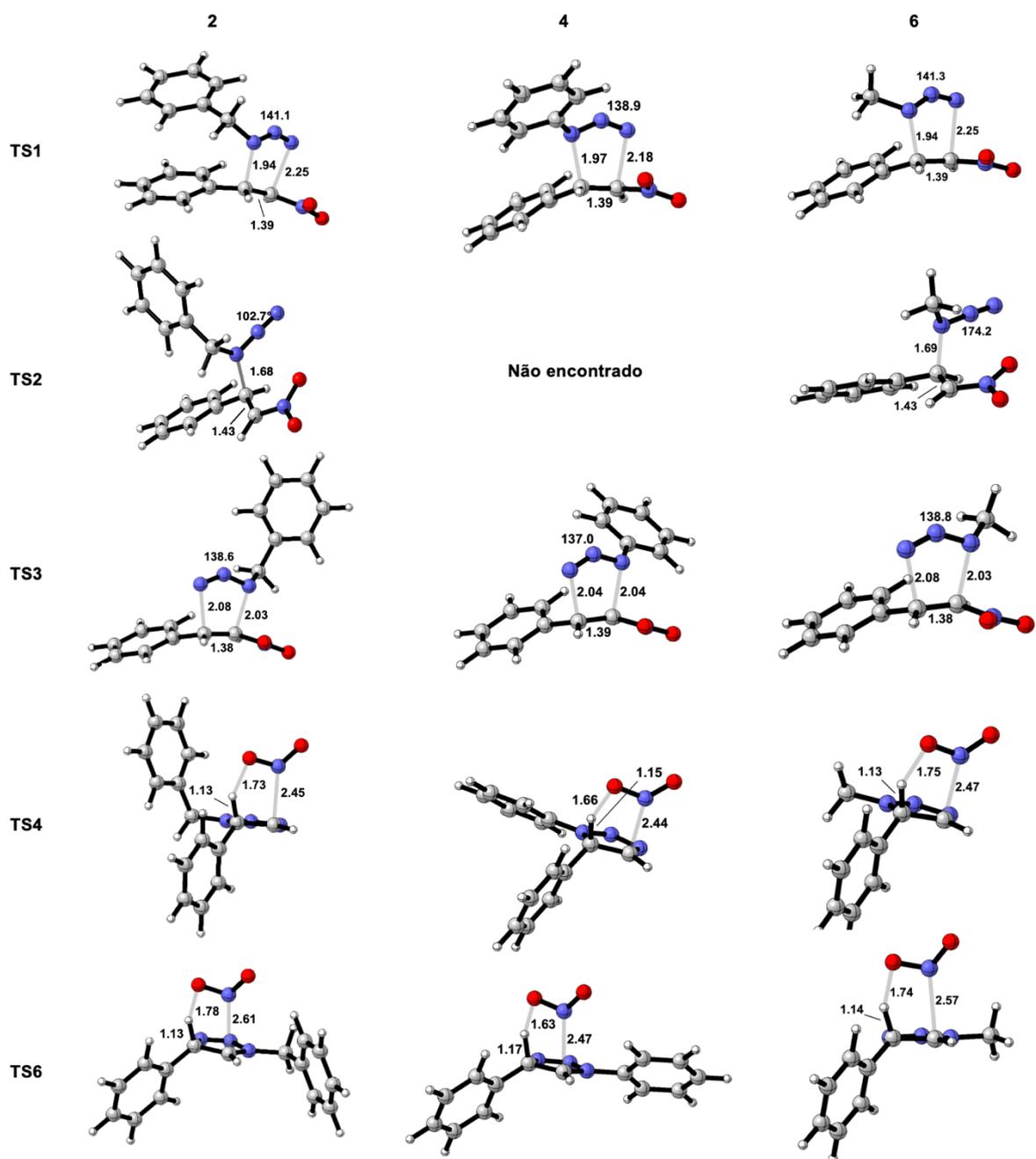


Figura 1.46. Geometrias das estruturas de estado de transição para a reação de cicloadição entre  $\beta$ -nitro-olefina **1** e BnN<sub>3</sub> (**2**), PhN<sub>3</sub> (**4**) e MeN<sub>3</sub> (**6**) em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMSO). Comprimento de ligação em Å.

Uma vez que a regioseletividade para a reação de **2** e **1** foi encontrada experimentalmente, sendo 94:6, foi calculado a razão regioisomérica para o resultado teórico (usando  $\Delta\Delta G_{\text{calc}}^{\ddagger} = 2,5 \text{ kcal mol}^{-1}$  na equação

$\Delta\Delta G^\ddagger = -RT\ln(r.r.)$ , onde r.r. é a razão regioisomérica), obtendo-se um valor de 96:4, sendo muito próximo do resultado obtido experimentalmente.

Todos os **TS1** são concertados, apesar de apresentar um certo grau de assincronicidade, em que o desenvolvimento do comprimento da ligação entre o  $\beta$ -carbono e o nitrogênio interno da azida é mais rápido do que a outra ligação. A assincronicidade é levemente menor para  $\text{PhN}_3$  (0,21 Å), comparado com  $\text{BnN}_3$  (0,31 Å) e  $\text{MeN}_3$  (0,31 Å), que é provavelmente devido a uma consequência direta da menor densidade eletrônica de azidas aromáticas, reduzindo sua capacidade de transferência de carga entre os átomos de maior coeficiente no HOMO (azida) e no LUMO (nitro-olefina) do estado de transição (Figura 1.47). Por outro lado, o **TS3** é bem mais síncrono. Uma característica nesses sistemas é a maior barreira de energia para o estado de transição da etapa de cicloadição comparada com a etapa de eliminação. Por exemplo,  $\text{BnN}_3$  tem a etapa de eliminação **TS4** (24,6 kcal mol<sup>-1</sup>) menor em energia do que **TS1** (32,9 kcal mol<sup>-1</sup>), justificando o perfil cinético e o valor de **TS1** muito próximo do  $\Delta G^\ddagger_{\text{exp}} = 32,7$  kcal mol<sup>-1</sup> (calculado usando o valor de  $k = 1,68 \times 10^{-6}$  Lmol<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> encontrado experimentalmente na equação:  $k = (k_b T/h)\exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$ ). Além disso, estes resultados estão de acordo com os dados obtidos no experimento de KIE de abundância natural de <sup>13</sup>C, demonstrando a consistência dos nossos resultados teóricos.

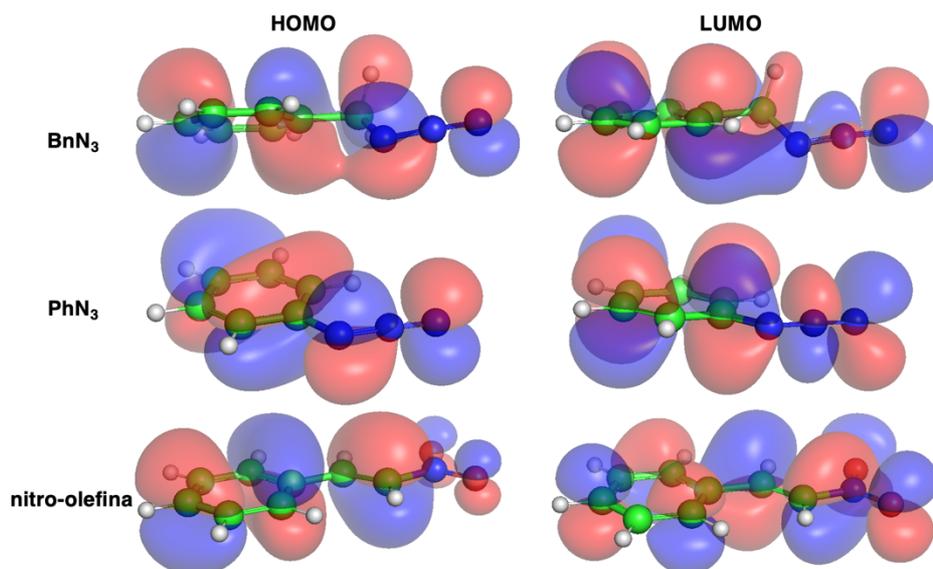


Figura 1.47. Orbitais HOMO e LUMO para as azidas  $\text{BnN}_3$  (**2**) e  $\text{PhN}_3$  (**4**) e para a nitro-olefina **1**.

Para confirmar a validade dos dados teóricos obtidos a respeito de qual das etapas representa os dados de KIE obtidos experimentalmente, foi realizado o cálculo teórico de KIE, os seus valores foram comparados conforme Tabelas 11-14.

Tabela 1.11. KIE calculado para TS-1.

<b>Carbono</b>	<b>uncorrected</b>	<b>Wigner</b>	<b>inverted parabola</b>
C-1 $_{\beta}$ -nitro	1,0213	1,0237	1,0241
C-2 $_{\alpha}$ -nitro	1,0115	1,0131	1,0134
C-4 $_{\text{quaternário}}$	0,9992	0,9993	0,9993
C-5 $_{m}$ -substituído	1,0002	1,0002	1,0002
C-5 $_{o}$ -substituído	0,9996	0,9996	0,9996

Tabela 1.12. KIE calculado para TS-2.

<b>Carbono</b>	<b>uncorrected</b>	<b>Wigner</b>	<b>inverted parabola</b>
C-1 $\beta$ -nitro	1,0316	1,0323	1,0323
C-2 $\alpha$ -nitro	1,0033	1,0033	1,0033
C-4 <sub>quaternário</sub>	1,0009	1,0009	1,0009
C-5 <sub>m</sub> -substituído	1,0007	1,0007	1,0007
C-5 <sub>o</sub> -substituído	1,0001	1,0001	1,0001

Tabela 1.13. KIE calculado para TS-3.

<b>Carbono</b>	<b>uncorrected</b>	<b>Wigner</b>	<b>inverted parabola</b>
C-1 $\beta$ -nitro	1,0154	1,0174	1,0178
C-2 $\alpha$ -nitro	1,015	1,0177	1,0183
C-4 <sub>quaternário</sub>	0,9995	0,9995	0,9995
C-5 <sub>m</sub> -substituído	1,0003	1,0003	1,0003
C-5 <sub>o</sub> -substituído	0,9998	0,9998	0,9998

Tabela 1.14. KIE calculado para TS-4.

<b>Carbono</b>	<b>uncorrected</b>	<b>Wigner</b>	<b>inverted parabola</b>
C-1 $\beta$ -nitro	1,0022	1,0022	1,0022
C-2 $\alpha$ -nitro	1,0073	1,0075	1,0033
C-4 <sub>quaternário</sub>	1,0012	1,0012	1,0012
C-5 <sub>m</sub> -substituído	1,0008	1,0008	1,0008
C-5 <sub>o</sub> -substituído	1,0003	1,0003	1,0003

Os valores calculados que melhor se adequam com os resultados experimentais foram os valores para o TS-1 concertado (Figura 1.48). Dessa forma, tem-se que a etapa determinante da reação é a etapa de cicloadição 1,3-dipolar de forma concertada TS-1, porém assincrônica, uma vez que os valores de KIE para os carbonos C-1 e C-2 são ligeiramente diferentes, em que C-1

(1,0224) é maior do que **C-2** (1,0140). É importante ressaltar que essa técnica, apesar de ser pouco sensível e de não tão fácil execução, no nosso caso forneceu informações muito valiosas a respeito do mecanismo da reação e, até o nosso conhecimento, é a primeira vez que essa técnica foi utilizada para a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre nitro-olefinas e azidas.

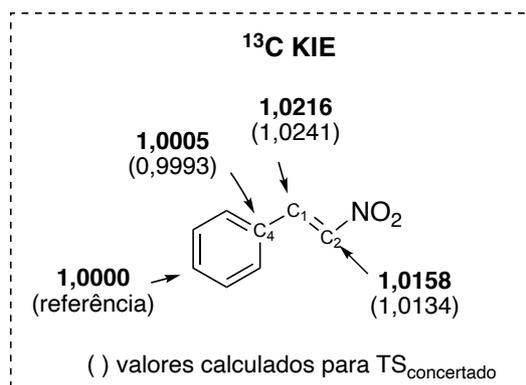


Figura 1.48. Valores de KIE obtidos experimentalmente a partir de RMN <sup>13</sup>C de abundância natural comparado com valores calculados para **TS-1**.

A fim de verificar a confiabilidade desses resultados computacionais, cálculos de “single-point” para BnN<sub>3</sub> em diferentes níveis de teoria foram realizados utilizando as geometrias de M06-2X/def2-tzvp [IEF-PCM]. Além disso, as energias também foram calculadas empregando outro nível de teoria M06-2X/6-311+G(d,p) [IEF-PCM]. Na Tabela 1.15, estão representados os perfis de energia relativos e barreiras energéticas para os diferentes níveis de teoria.

Tabela 1.15. Energias livres de Gibbs em Kcal mol<sup>-1</sup> relativas das estruturas em diferentes níveis de teoria para o uso de BnN<sub>3</sub>. Valores em [] representam barreiras energéticas.

	B97D3/ def2-TZVP	B3LYP-D3/ def2-TZVP	B3LYP/ def2-TZVP	WB97XD/ def2-TZVP	M06-2X/ 6-311+G(d,p)*	M062X/ def2- TZVP**
<b>Reagentes</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>TS1</b>	27,3 [27,3]	31,7 [31,7]	44,8 [44,8]	32,2 [32,2]	28,3 [28,3]	32,9 [32,9]
<b>TS2</b>	30,4 [30,4]	34,1 [34,1]	41,5 [41,5]	35,3 [35,3]	29,5 [29,5]	33,4 [33,4]
<b>TS3</b>	36,9 [36,9]	36,3 [36,3]	46,4 [46,4]	34,9 [34,9]	32,4 [32,4]	35,4 [35,4]
<b>I-2</b>	39,2	37,8	48,0	35,4	30,0	33,6
<b>I-1</b>	3,4	0,2	9,8	-9,5	-12,07	-7,1
<b>I-3</b>	5,2	0,6	9,2	-9,0	-12,06	-7,7
<b>TS4</b>	16,7 [13,3]	17,7 [17,5]	27,4 [17,6]	13,6 [23,1]	12,5 [24,6]	18,1 [25,2]
<b>Triazol-1,5</b>	-24,2	-28,9	-24,8	-37,9	-41,2	-37,9
<b>Triazol-1,4</b>	-25,9	-31,0	-29,5	-39,8	-42,9	-40,2

\*Geometria e correção ZPE em M062X/6-311+G(d,p)/IEF-PCM. \*\*Geometria e correção ZPE em M062X/def2-tzvp/IEF-PCM.

Todos os níveis de teoria avaliados estão consistentes com relação às tendências de energias e barreiras energéticas, com exceção dos intermediários **I-1** e **I-3**, que em todos os casos apresentam energias invertidas do M06-2X/def2-tzvp. Dentre o grupo de DFT's (B97D3, B3LYP-D3, B3LYP e WB97XD), o WB97XD é o que mais se aproxima em energias com o M06-2X. Comparando as funções de base de Ahlrichs (def2-TZVP) e Pople (6-311+G (d, p)), os resultados demonstraram-se consistentes não sendo dependentes da função de base utilizada.

Para entender mais a respeito da seletividade dessa classe de reação, uma análise de interação/distorção foi realizada (distortion/interaction-activation strain - DIAS), dividindo a energia de ativação ( $E_{total}$ ) em energia de distorção

( $E_{\text{dist}}$ ) e interação ( $E_{\text{int}}$ ) entre dois fragmentos distorcidos<sup>51</sup>. A energia de distorção pode ser relacionada com a energia necessária para distorcer independentemente a nitro-olefina e a azida em suas geometrias de estado de transição. A energia de interação corresponde a interação mútua HOMO-LUMO entre os fragmentos distorcidos, assim como a habilidade de formar ligações.

Essa análise DIAS foi realizada ao longo da coordenada da reação utilizando como modelo a reação com  $\text{BnN}_3$ . A coordenada foi definida como sendo a média das distâncias C-N que estão sendo formadas. Utilizou-se como modelo os estados de transição competitivos **TS1** e **TS3** que levam aos regioisômeros 1,5 e 1,4-dissubstituídos (Figura 1.49a). Uma diferença geométrica importante observada entre os dois estados de transição foi que o **TS3** está mais atrasado na coordenada da reação, com uma média de distância C-N de 2,05 Å e ângulo N-N-N de 138,6° comparado com 2,10 Å e 141,1° para o **TS1** (Figura 1.46). Essa mudança na precocidade da reação é importante para entender a análise DIAS em termos da componente distorção. Essa componente é mais pronunciada no **TS1** quando comparado com os valores do **TS3** na mesma distância de C-N, mas a distorção geral no estado de transição é maior no **TS3**. Contrariamente, a contribuição de interação no estado de transição é ligeiramente maior em **TS1**. De forma geral, a análise DIAS sugere que **TS1** é mais seletiva porque o estado de transição ocorre mais cedo na coordenada de reação, o que resulta numa distorção reduzida comparado com **TS3**. Como pode ser visto na análise de decomposição de energia (energy decomposition analysis - EDA) representada na Figura 1.49b, o motivo da energia de interação ser favorecida no **TS1** está associada às energias de dispersão ( $E_{\text{disp}}$ ) e eletrostática ( $E_{\text{elet}}$ ). A interação entre HOMO-LUMO e transferência de carga ( $\text{CT} = 0,19\text{e}$ ) para o **TS1** está representado na Figura 1.49c.

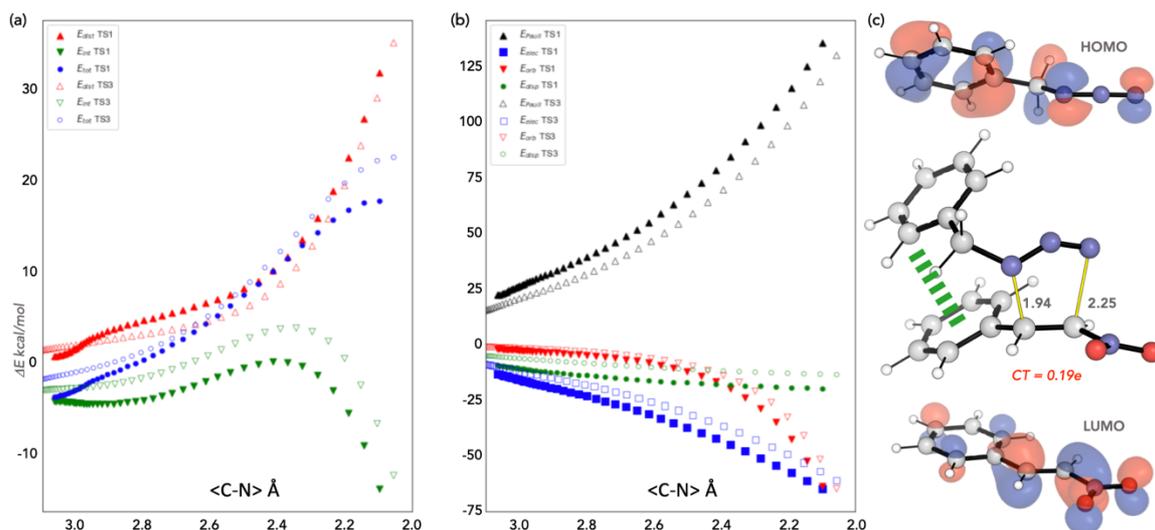


Figura 1.49. (a) Análise DIAS; (b) EDA; (c) Interações HOMO-LUMO; para TS1 para reação de cicloadição entre  $\text{BnN}_3$  (**2**) e  $\beta$ -nitroestireno (**1**).

Em sequência, todas as azidas **2**, **4** e **6** foram empregadas para explorar como a mudança nos parâmetros eletrônicos e estéricos afetam o perfil reacional usando DIAS nos seus respectivos estados de transição (Figura 1.50). A principal descoberta desse estudo foi a diferença em energia de distorção das azidas alifáticas (**2** e **6**) e da azida aromática (**4**). Provavelmente esse aumento em energia de distorção está relacionado com a conjugação entre os grupos fenil e azida em **4**. Quanto a seletividade dessas reações, para o caso de **2**, tanto a energia de distorção quanto a energia de interação vão governar a regioseletividade, uma vez que no TS1 tem-se menor energia de distorção e maior energia de interação comparado com TS3. Já para o caso de **4** e **6**, a energia de distorção que determina a regioseletividade.

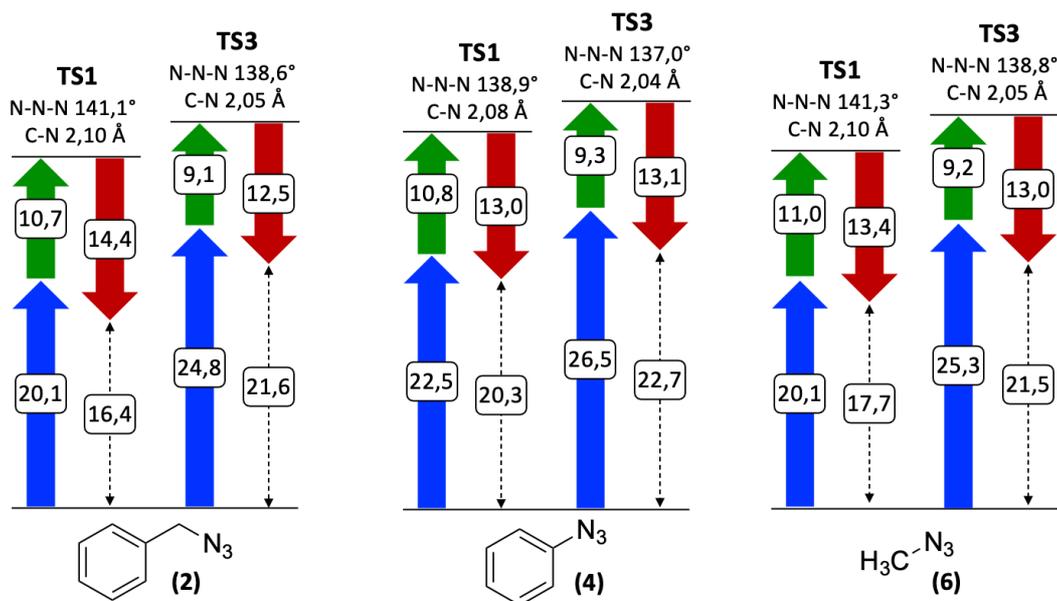


Figura 1.50. Análise DIAS para os dipolos **2**, **4** e **6** com  $\beta$ -nitroestireno **1** (linhas pretas, energias de ativação; flecha azul, energias de distorção de azida; flecha verde, energias de distorção de  $\beta$ -nitroestireno (**1**); flecha vermelha, energias de interação). Energias em kcal mol<sup>-1</sup>. A figura mostra os ângulos de N-N-N e as médias das distâncias C-N no estado de transição de **TS1** e **TS3**. Calculado em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMSO).

### 1.3.3 - Dinâmica Molecular

Uma análise mais profunda foi dedicada à etapa de eliminação *syn* do grupo HNO<sub>2</sub> através dos estados de transição **TS4** e **TS6**. Apesar de serem concertados, eles são muito assíncronos, com a saída do grupo NO<sub>2</sub><sup>-</sup> muito mais rápida do que a eliminação do próton. A coordenada de reação intrínseca (“intrinsic reaction coordinate” - IRC) desses estados de transição exibe uma região muito plana no ponto do estado de transição. Por exemplo, a Figura 1.51 mostra a evolução das ligações  $r_{C-N}$  e  $r_{C-H}$  ao longo da coordenada de reação **TS4** para a BnN<sub>3</sub>. Enquanto  $r_{C-N}$  é 2,45 Å,  $r_{C-H}$  ainda tem um valor de 1,13 Å, muito perto do comprimento de ligação do intermediário **I-2**. Assim, por esse estado de transição, não é possível distinguir se o mecanismo ocorre por etapas ou concertado. Efeitos dinâmicos são importantes nesses casos de superfícies de

energia potencial (SEP) planas, onde o mecanismo não pode ser explicado pela teoria de estado de transição (TST). Dessa forma, um estudo mais quantitativo e compreensivo pode ser obtido com a ajuda de cálculos de dinâmica molecular quasi-clássica.

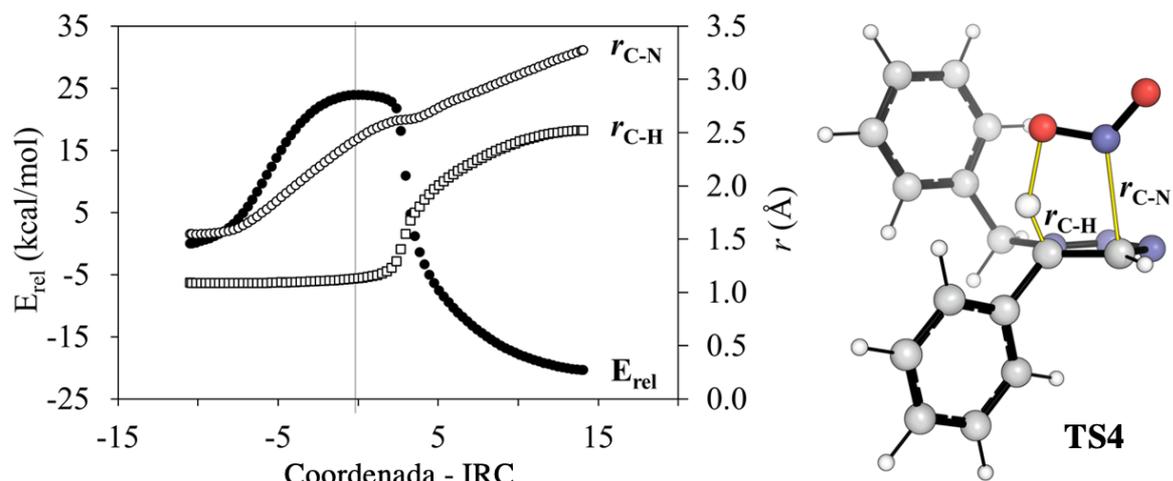


Figura 1.51. Coordenada de reação intrínseca (IRC) para **TS4**, que envolve a etapa de eliminação de  $\text{HNO}_2$  para  $\text{BnN}_3$  (**2**).

Para os cálculos de dinâmica molecular utilizou-se a estrutura do **TS4** como modelo para ganhar mais informações a respeito desse processo. Este estado de transição é um exemplo típico onde ocorre o movimento de um átomo pesado e a transferência de um próton (átomo leve) e tem sido tópico de discussão por anos para entender se o mecanismo é concertado ou por etapas. Ter uma compreensão desses processos é de muita valia para discriminar diferentes mecanismos de reação. Por exemplo, a catálise ácido-base específica e geral podem ser distinguidas ao analisar se a transferência do próton ocorre durante a etapa limitante da reação de forma concertada, ou a partir de uma transferência de próton reversível antes da etapa limitante envolvendo um intermediário reativo. Sobre esse tópico, Singleton e colaboradores<sup>45</sup>

investigaram recentemente o mecanismo de descarboxilação de  $\beta$ -cetoácidos mostrando uma fronteira entre os mecanismos ácido-base específico e geral (Figura 1.52). Foi demonstrado que apesar da transferência de próton e eliminação de  $\text{CO}_2$  aparentar ocorrer de forma concertada, pelo estado de transição canônico variacional, as simulações de dinâmica revelaram ser por etapas. Depois que a nova ligação O-H se forma, uma estrutura denominada “intermediário dinâmico” é formada. Essa estrutura apresentou um tempo de vida suficiente para ser considerado um intermediário (sofrendo várias vibrações O-H antes da quebra do átomo pesado). Porém, não foi localizada em um mínimo de energia. Em paralelo a isso, o nosso processo tem o estado de transição **TS4** que apresenta uma quebra antecipada da ligação C-N (2,45 Å) enquanto a ligação C-H (1,13 Å) se mantém.

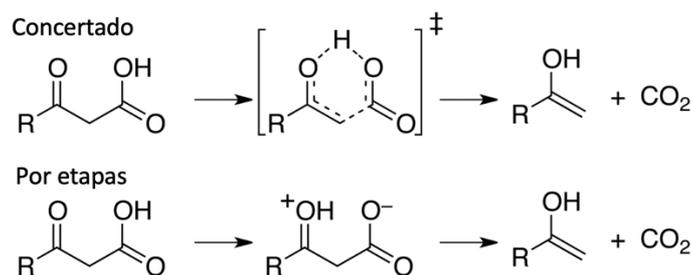


Figura 1.52. Mecanismo da reação de descarboxilação de  $\beta$ -cetoácidos de forma concertada e por etapas.

A estrutura **TS4** foi usada como o ponto inicial para as trajetórias dinâmicas quasi-clássicas. As trajetórias foram propagadas para frente (direção dos produtos) e para trás (direção dos reagentes) no domínio de tempo em femtosegundos (fs) até que o reagente ou produto fosse alcançado. De um total de 554 trajetórias, 154 procederam de reagentes para produtos, 348 tiveram recrossing de produto para produto e 52 falharam. De acordo com Houk e colaboradores, se o estado de transição tiver um intervalo de tempo menor do

que 30-60 fs (tempo de vida de uma vibração C-C) entre as ligações que estão sendo quebradas ou formadas, a reação pode ser categorizada como “concertada dinâmica”, enquanto que estados de transição que tenham intervalo de tempo maior, o mecanismo pode ser considerado “por etapas dinâmico”.<sup>44</sup> No nosso caso, o intervalo de tempo médio entre a formação da primeira e segunda ligação foi encontrada como sendo 207 fs, considerando um limite para formação de ligação de 1,72 Å para C-N e 1,28 Å para C-H. Este grande intervalo de tempo indica um mecanismo por etapas dinâmico, no qual o intervalo de tempo médio entre a quebra da ligação C-N e o ponto TS (163 fs) é muito maior do que o tempo da ligação C-H (43 fs) (Figura 1.53a). Em seguida, foi realizado um gráfico de energia, com uma composição de 29 trajetórias, em função do comprimento das ligações C-N e C-H (Figura 1.53b). Escolhemos apenas 29 trajetórias das 154 trajetórias produtivas para tornar as imagens mais visíveis. A seleção foi realizada levando em consideração os comprimentos médios da ligação C-N do ponto inicial de TS. Entre 59 trajetórias com comprimentos de ligação C-N entre 2,5-2,65 Å, selecionamos metade das trajetórias arbitrariamente (29 trajetórias). Os pontos pretos representam as estruturas iniciais a partir do **TS4**, a linha preta representa os comprimentos de ligação do IRC, enquanto as linhas vermelhas e azuis são as trajetórias propagadas para trás e para frente, respectivamente. Analisando o gráfico da Figura 1.53b, primeiro as trajetórias percorrem no eixo C-N aumentando o comprimento da ligação C-N e mantendo o comprimento da ligação C-H constante. Em seguida, a ligação C-H quebra quando a ligação C-N está em torno de 2,5-3,3 Å. Uma característica notável dessas trajetórias é que antes da ligação C-N ser quebrada, a ligação C-H vibra até ser orientada da direção da ligação O-N seguida pela rotação da ligação N-C, assim, há um ângulo ótimo C-H-O (~165°) para permitir que a reação prossiga. A partir dessas análises fica evidente que o movimento dos átomos ocorre por etapas: a ligação de hidrogênio (O-H em torno de 2 Å) é formada antes de qualquer mudança na

ligação C-N; depois a ligação C-H aumenta até que o oxigênio rapidamente abstrai o próton. Em geral, as trajetórias seguem o mesmo padrão que o IRC (linha preta em Figura 1.53b). Entretanto, apenas as trajetórias fornecem informações importantes sobre a ligação C-N: em torno do ponto do TS, as distâncias entre os átomos dessa ligação variam significativamente ( $\sim 2,0\text{-}3,3 \text{ \AA}$ ) até que C-H se quebre, indicando que a ligação C-N já está quebrada nesse momento (antes do ponto de TS).

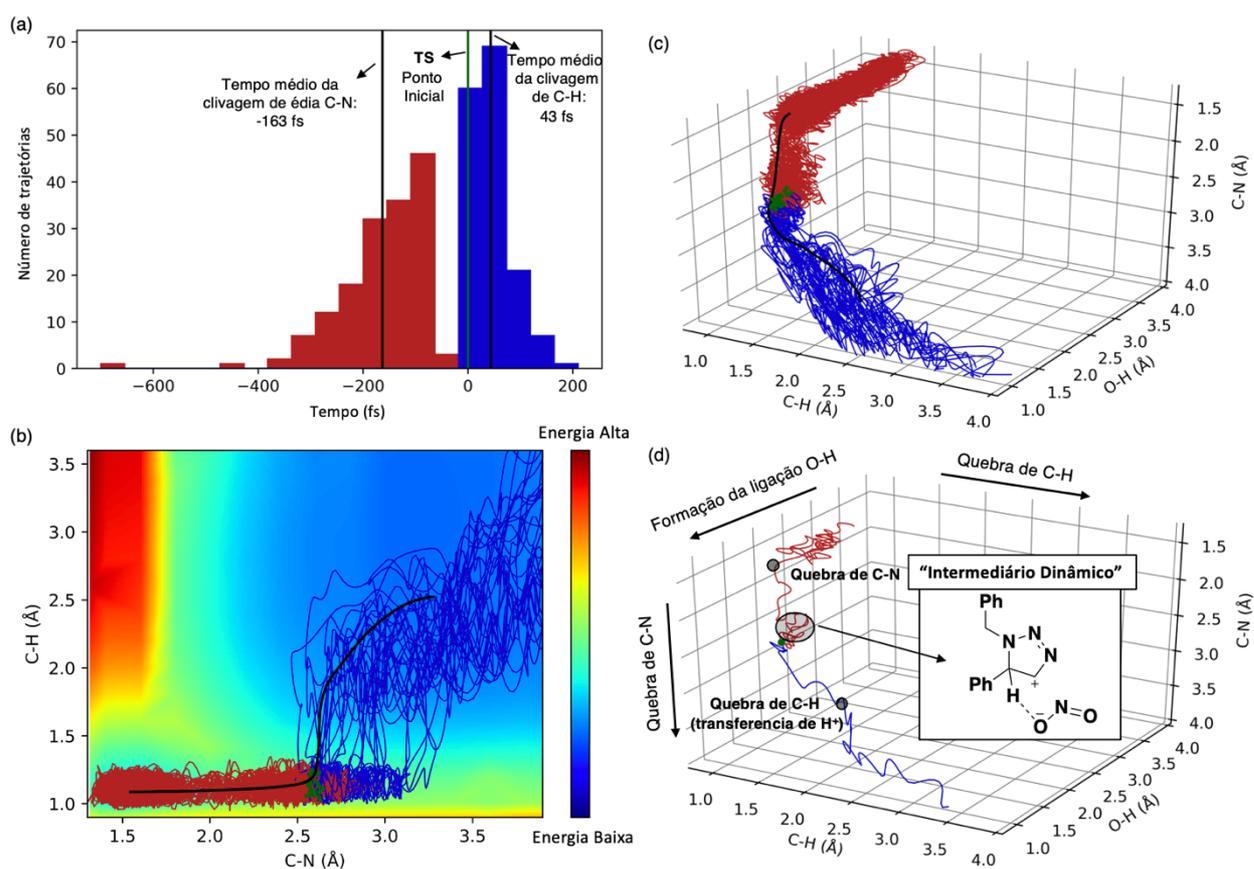


Figura 1.53. (a) Número de trajetórias em função do tempo de clivagem de C-N (vermelho) e C-H (azul). As linhas pretas são os tempos médios de C-N e C-H e a linha verde é o ponto de partida TS das trajetórias; (b) Gráfico de contorno de energia ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) com 29 trajetórias produtivas em função dos comprimentos de ligação C-N e C-H; (c) Gráfico 3D de 29 trajetórias produtivas; (d) trajetória arbitrária individual em função de C-N, C-H e O-H; Os pontos verdes são as estruturas iniciais. As linhas vermelhas e azuis são as trajetórias para trás e para frente, respectivamente. A linha preta em (b) e (c) representa o IRC do **TS4**.

Além disso, um gráfico tridimensional considerando as distâncias de C-N, C-H e O-H foram plotados. A composição das trajetórias está representada na Figura 1.53c e, para melhor visualização, uma trajetória arbitrária é mostrada na Figura 1.53d. Começando do fundo da parte superior, as trajetórias prosseguem de trás para frente até que a ligação de hidrogênio seja formada. Depois, a ligação C-N aumenta num movimento da parte superior para baixo. Durante esse movimento a ligação C-H se mantém regular. Depois do ponto de TS, ocorre uma abstração muito rápida do próton pelo oxigênio (de trás para frente). Outra informação importante, como destacado antes, há um grande intervalo de tempo entre a quebra de C-N e o ponto do TS comparado com a quebra de C-H. Assim, isso indica a existência de um intermediário antes do ponto do TS (Figura 1.53d). Este grande intervalo de tempo é plausível uma vez que o átomo pesado nitrogênio se move muito mais devagar do que o átomo de hidrogênio leve, e o tempo longo para a quebra de C-N (163 fs) pode ser explicado pela necessidade de se obter o ângulo correto para a abstração de C-H.

Com relação ao “recrossing”, um grande número de trajetórias (63% do total) procedeu de produto para produto (Figura 1.54). Apesar destas trajetórias não representarem um recrossing estatístico esperado, isto já foi observado em estudos anteriores.<sup>45,52</sup> Apesar disso, foi observado um fato interessante: as trajetórias vão até uma possível região de intermediário, onde apenas a ligação C-N está quebrada, destacando mais uma vez um mecanismo de duas etapas para a eliminação de HNO<sub>2</sub>.

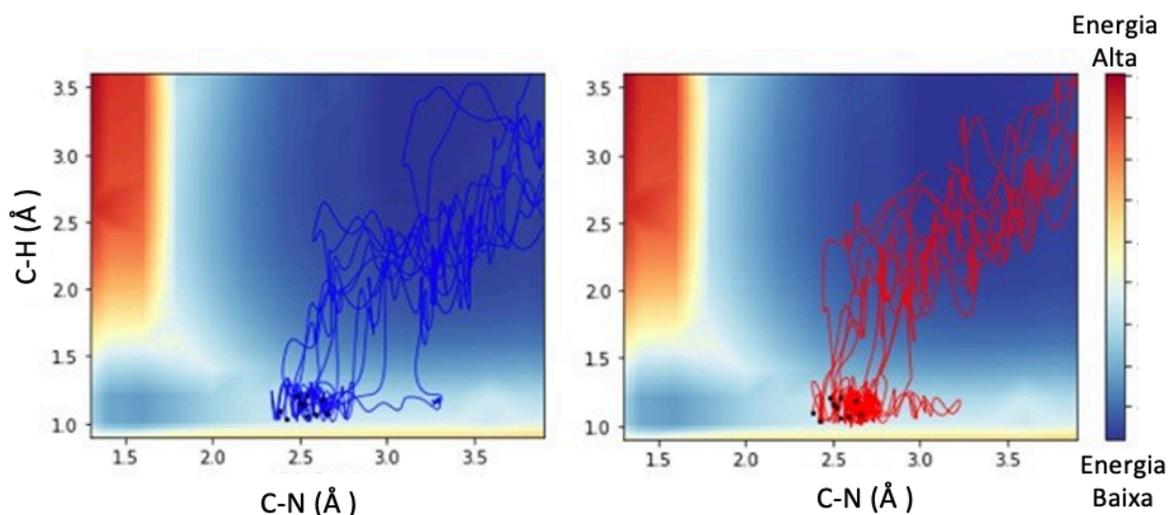
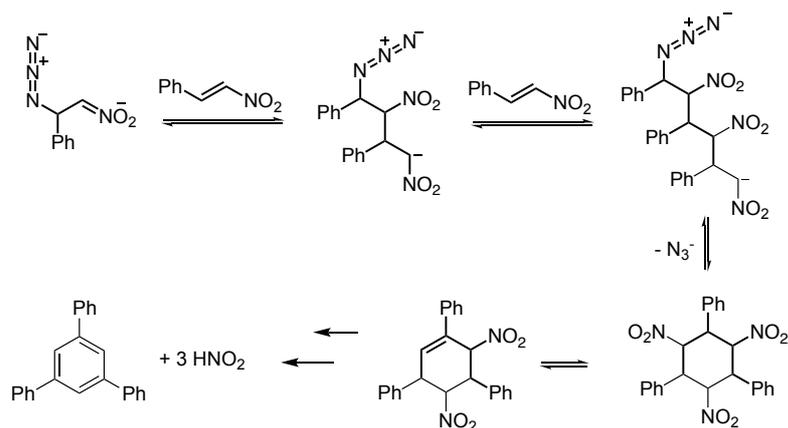


Figura 1.54. Trajetórias de “recrossing” de produtos para produtos, as linhas azuis representam trajetórias propagadas para frente e as linhas vermelhas representam trajetórias propagadas para trás, ambas vão em direção aos produtos.

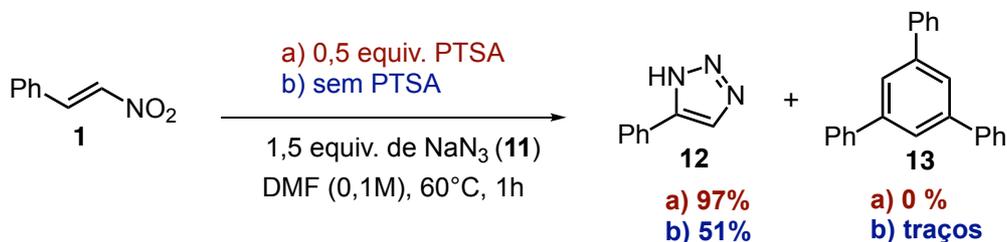
### 1.3.4 - Azida de Sódio

Além da avaliação do uso de azidas orgânicas, foi avaliado o comportamento da azida de sódio na reação de cicloadição 1,3-dipolar com a  $\beta$ -nitro-olefina. Para essa reação, já é relatada a formação de intermediários do tipo adutos de Michael e produtos ciclotrimerizados quando não se utiliza um catalisador nessa reação.<sup>24</sup> E de acordo com Guan e colaboradores<sup>23</sup>, o uso de PTSA favorece a formação do NH-1,2,3-triazol. Neste estudo em particular é reportada a formação do produto ciclotrimerizado 1,3,5-triarilbenzeno com alto rendimento (48%) quando não se utiliza PTSA na reação. O possível mecanismo está representado no Esquema 1.19. Outra observação importante a respeito do uso de um ácido de Brønsted foi reportado por Zhang e colaboradores<sup>53</sup>, onde é observada uma “dose letal” de ácido para a formação de NH-triazol (20 equiv. de AcOH ou 2,5 equiv. de PTSA), porém não foi realizado um estudo para entender esse comportamento. Visto isso, a compreensão do papel do ácido de Brønsted nessa classe de reações seria de grande valia para evitar a formação de subprodutos durante a reação.



Esquema 1.19. Reação de ciclotrimerização para formação de 1,3,5-triarilbenzeno usando  $\beta$ -nitro-olefina e azida de sódio.

Para avaliar a reação, foram colocadas duas reações, com e sem catalisador na condição reportada por Guan (Esquema 1.20). De fato, a reação com o uso de PTSA foi muito melhor (97% de rendimento) comparada com a reação sem o seu uso (51% de rendimento), demonstrando a importância do uso do ácido de Brønsted. Quando se utiliza o PTSA, realmente não se observa a formação do subproduto 1,3,5-triarilbenzeno **13** reportado por Guan, entretanto, diferentemente do que foi reportado por Guan, foi observado apenas traços da formação de **13** na reação sem PTSA. Para tentar entender melhor essa reação, foi realizado um monitoramento por HPLC, no qual foi introduzido um padrão interno para fazer a quantificação conforme já foi detalhado no item 1.3.1.1.



Esquema 1.20. Condição reacional para reação entre  $\beta$ -nitro-olefina e azida de sódio com e sem PTSA, monitorada por HPLC.

De acordo com os resultados obtidos pelo monitoramento por HPLC, na reação com PTSA, observa-se que a curva de formação do NH-triazol acompanha a curva de consumo da  $\beta$ -nitro-olefina com praticamente mesma velocidade, enquanto na reação sem PTSA, observa-se um rápido consumo da  $\beta$ -nitro-olefina nos primeiros minutos de reação e formação do NH-triazol de forma muito mais lenta (Figura 1.55).

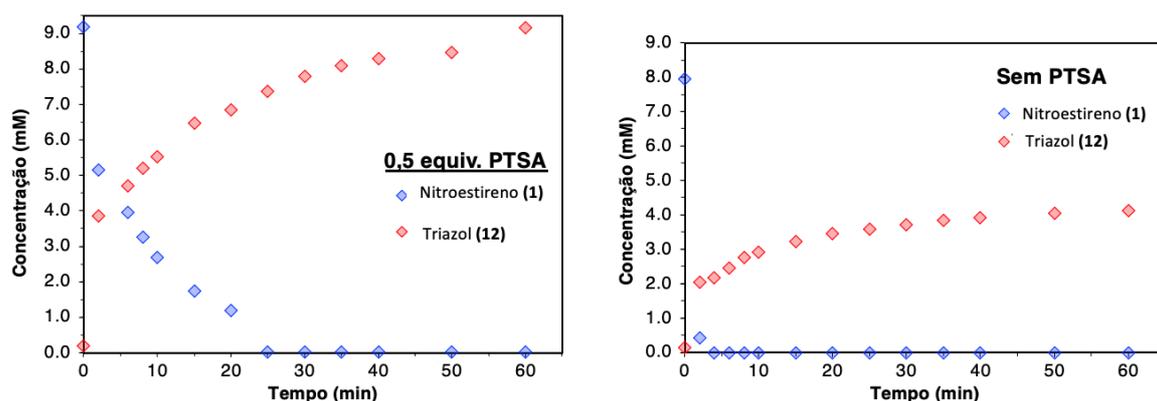
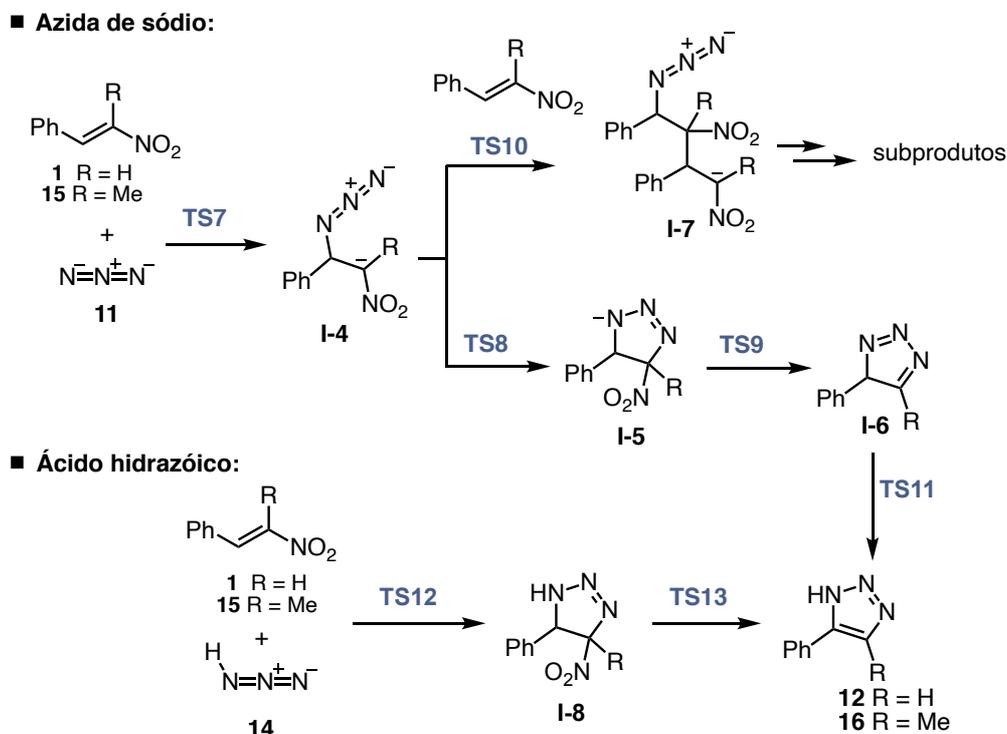


Figura 1.55. Perfil reacional para reação entre  $\beta$ -nitro-olefina e azida de sódio em condições com e sem PTSA, monitorada por HPLC.

Dessa forma, sabe-se que o PTSA tem um papel fundamental para a obtenção do NH-triazol de interesse, porém, o decaimento do rendimento não se deve à formação do subproduto **13**. Provavelmente deve estar formando outros intermediários do tipo adutos de Michael mencionados anteriormente.

Para obter mais informações dessa reação, cálculos por DFT foram realizados com o intuito de avaliar o mecanismo e o comportamento energético da reação tanto na presença quanto na ausência do ácido de Brønsted. Para isso, considerou-se a azida de sódio  $\text{NaN}_3$  (**11**) como o 1,3-dipolo na reação sem ácido; enquanto que para a reação na presença de ácido foi considerado o ácido hidrazóico  $\text{HN}_3$  (**14**) como o 1,3-dipolo. Para fins de comparação, além do uso do uso do  $\beta$ -nitro-estireno **1** (nitro-olefina dissustituída), nós também

investigamos o uso de uma nitro-olefina trissubstituída **15**, uma vez que para este último caso, não se faz necessário o uso de um mediador ácido para a reação ocorrer (Esquema 1.21).<sup>22</sup> O solvente avaliado nos cálculos foi o DMF.

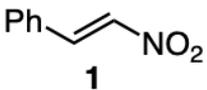
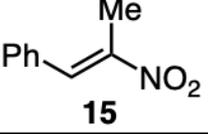


Esquema 1.21. Caminhos reacionais utilizando como 1,3-dipolo a azida de sódio **11**, representando condição sem ácido; e ácido hidrazóico **14**, representando condição ácida na reação com nitro-olefinas.

De acordo com os cálculos, começando com uso de  $\text{NaN}_3$ , a reação de cicloadição ocorre por etapas *via* um mecanismo de duas etapas, as energias estão representadas na Tabela 1.16 e Figura 1.56. Nenhum estado de transição concertado foi caracterizado nestes casos. A primeira etapa consiste no ataque do  $\text{NaN}_3$  na nitro-olefina **1** ou **15** através dos estados de transição **TS7** (14,1 kcal mol<sup>-1</sup> para R = H e 16,4 kcal mol<sup>-1</sup> para R = Me, respectivamente), fornecendo o intermediário iônico **I-4**. Uma vez que o intermediário **I-4** de alta energia é formado (11,5 kcal mol<sup>-1</sup> para R = H e 11,6 kcal mol<sup>-1</sup> para R = Me), ocorre uma competição entre o fechamento do anel (**TS8**) e a adição de Michael (**TS10**). No

caso do  $\beta$ -nitroestireno **1**, **TS10** (24,3 kcal mol<sup>-1</sup>) é mais favorável por 0,1 kcal mol<sup>-1</sup> comparado com **TS8** (24,4 kcal mol<sup>-1</sup>), estando de acordo com os resultados experimentais, no qual, sem o uso de ácido tem-se um rendimento de apenas 51% para a formação do NH-triazol, confirmando uma competição entre essas duas etapas. Em contraste, quando a nitro-olefina trissubstituída **15** é usada, a adição de Michael (**TS10** = 30,8 kcal mol<sup>-1</sup>) é menos favorável por 5,6 kcal mol<sup>-1</sup> comparado com o fechamento do anel (**TS8** = 25,2 kcal mol<sup>-1</sup>). Estes resultados estão de acordo com os dados experimentais já reportados, no qual para o uso de nitro-olefinas trissubstituída, a reação ocorre em condições livre de qualquer catalisador/mediador. A última etapa para a formação do NH-triazol consiste na reação de eliminação no qual foi encontrado um processo por etapas. Primeiramente ocorre a eliminação de NO<sub>2</sub><sup>-</sup> por **TS9** (6,1 kcal mol<sup>-1</sup> para R = H e 2,9 kcal mol<sup>-1</sup> para R = Me), seguida pela migração [1,5]-H suprafacial via **TS11** (13,8 kcal mol<sup>-1</sup> para R = H e 10,4 kcal mol<sup>-1</sup> para R = Me) para fornecer o NH-1,2,3-triazol (-39,8 kcal mol<sup>-1</sup> para R = H e -41,8 kcal mol<sup>-1</sup> para R = Me).

Tabela 1.16. Energias livres de Gibbs relativas em kcal mol<sup>-1</sup> calculadas para a reação de cicloadição entre azida de sódio **11** e nitro-olefinas **1** e **15** em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMF). Usou-se o programa GoodVibes para correção quasi-harmonica e ajuste de temperatura T = 333K.

<b>Estrutura</b>		
	<b>1</b>	<b>15</b>
<b>reagentes</b>	0,0	0,0
<b>TS7</b>	14,1	16,4
<b>I-4</b>	11,5	11,6
<b>TS8</b>	24,4	25,2
<b>I-5</b>	3,3	3,1
<b>TS9</b>	6,1	2,9
<b>I-6</b>	-9,8	-15,8
<b>TS10</b>	24,3	30,8
<b>I-7</b>	8,7	15,0
<b>TS11</b>	13,8	10,4
<b>NH-triazol</b>	-39,8	-41,8

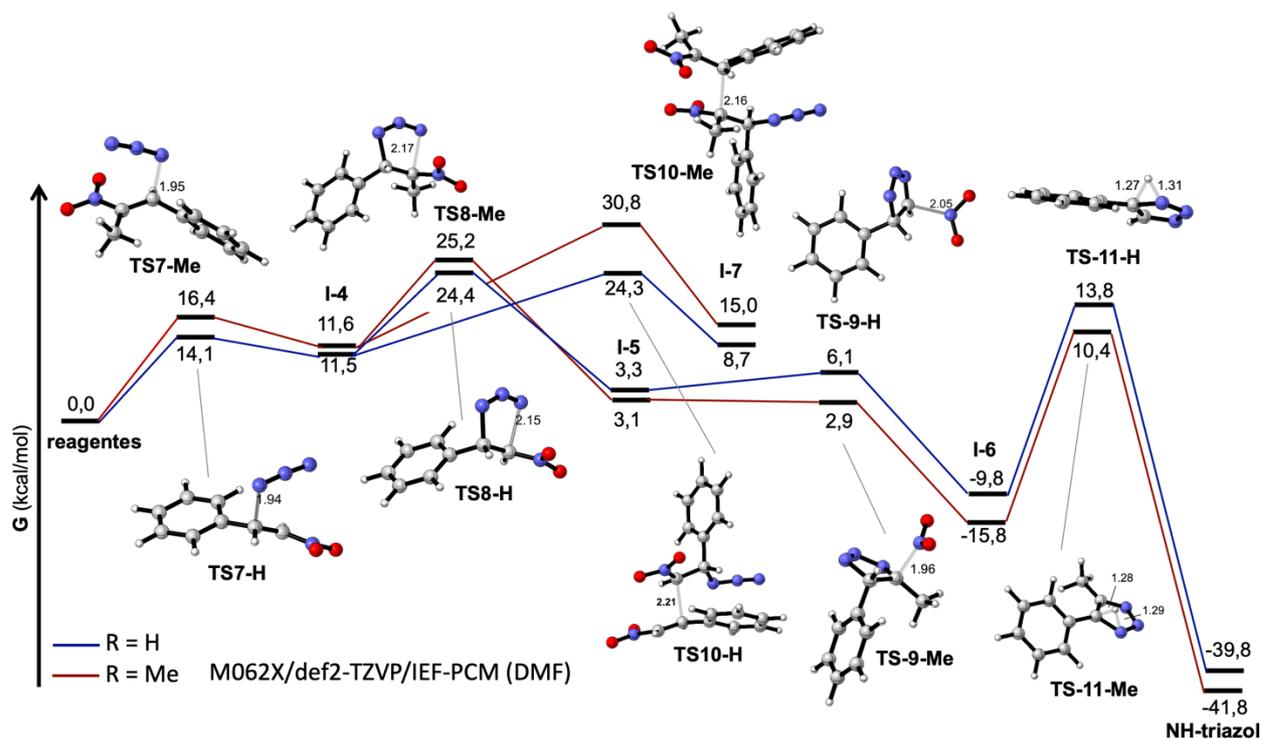
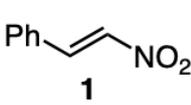
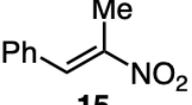


Figura 1.56. Perfil de energia em  $\text{kcal mol}^{-1}$  para a reação de cicloadição entre azida de sódio **11** e nitro-olefinas **1** e **15** em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMF).

Para a condição ácida, o  $\text{HN}_3$  foi inicialmente considerado como o 1,3-dipolo na reação (Tabela 16 e Figura 1.57). Neste caso, a cicloadição ocorre por um mecanismo concertado *via* **TS12** ( $36,8 \text{ kcal mol}^{-1}$  para  $R = H$  e  $37,9 \text{ kcal mol}^{-1}$  para  $R = Me$ ), o mecanismo por etapas não foi encontrado. Considerou-se a aproximação com o hidrogênio do  $\text{HN}_3$  em conformidade com a regioselectividade das reações envolvendo azidas orgânicas ( $\text{RN}_3$ ). Em sequência, a eliminação *syn* de  $\text{HNO}_2$  *via* **TS13** ( $27,1 \text{ kcal mol}^{-1}$  para  $R = H$  e  $20,0 \text{ kcal mol}^{-1}$  para  $R = Me$ ) fornece o NH-1,2,3-triazol (Tabela 1.17).

Tabela 1.17. Energias livres de Gibbs relativas em kcal mol<sup>-1</sup> calculadas para a reação de cicloadição entre ácido hidrazóico **14** e nitro-olefinas **1** e **15** em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMF). Usou-se o programa GoodVibes para correção quasi-harmonica e ajuste de temperatura T = 333K.

Name		
	<b>1</b>	<b>15</b>
reagentes	0,0	0,0
TS12	36,8	37,9
I-8	-0,5	-2,6
TS13	27,1	20,0
NH-triazole	-39,8	-41,8

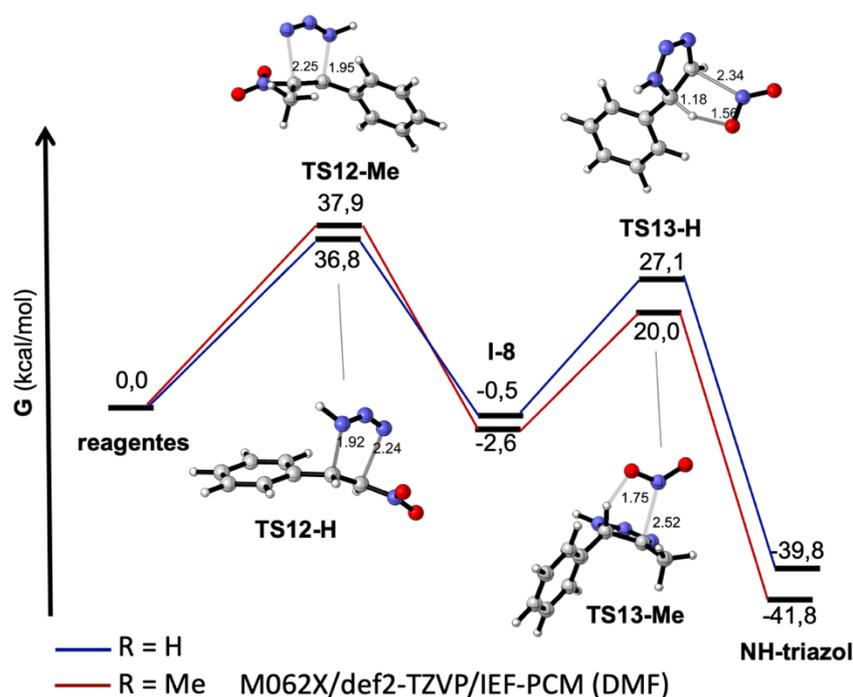
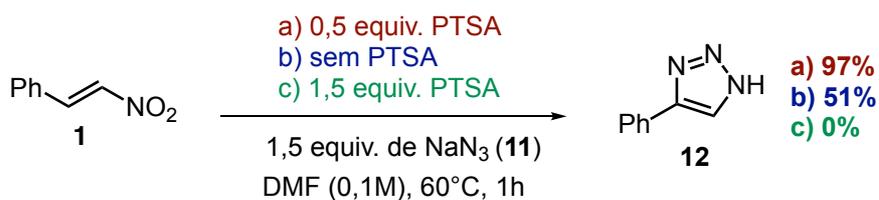


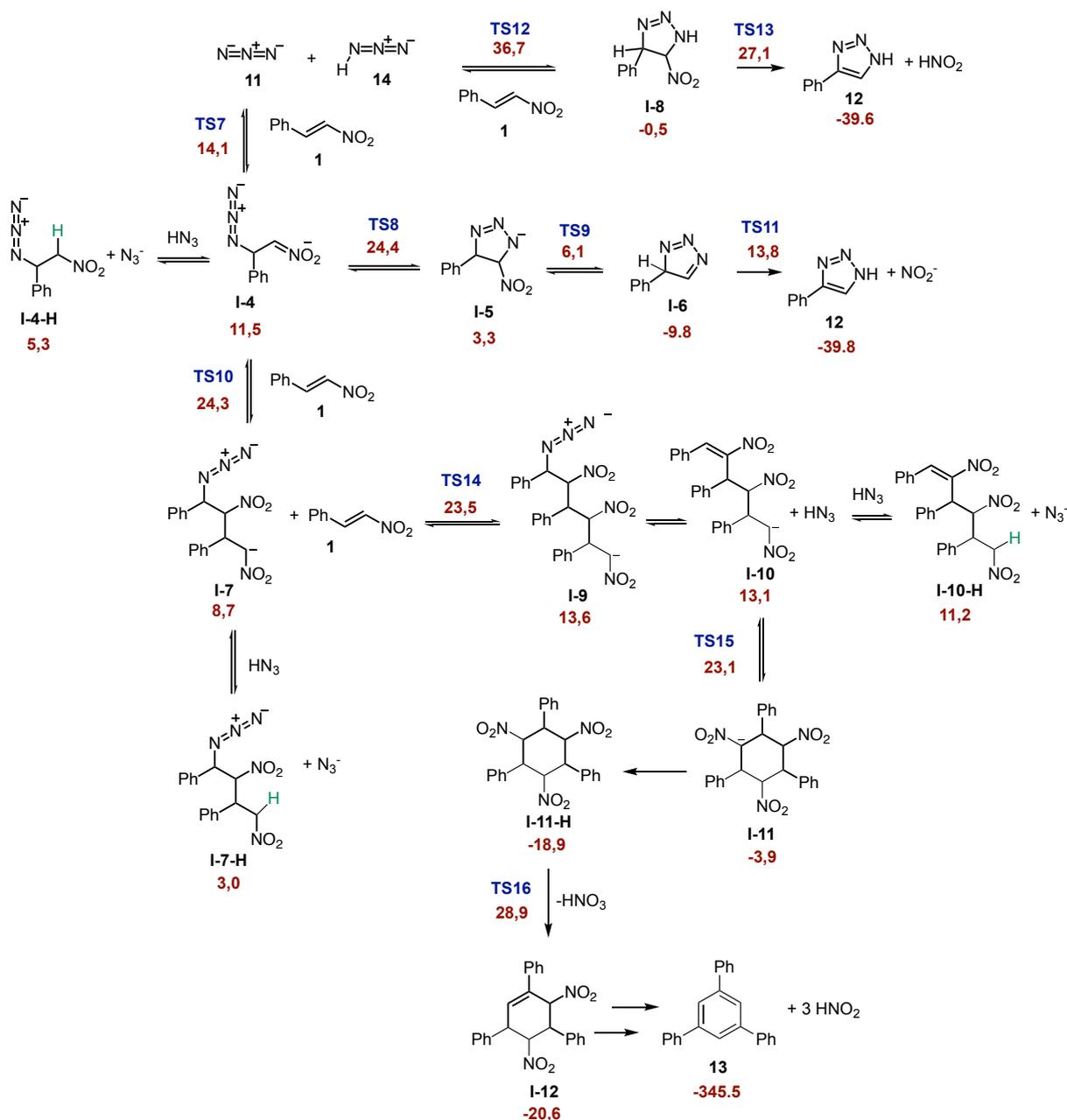
Figura 1.57. Perfil de energia em kcal mol<sup>-1</sup> para a reação de cicloadição entre ácido hidrazóico **14** e nitro-olefinas **1** e **15** em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMF).

Apesar do valor alto em energia do **TS12** comparado com **TS7**, o mecanismo concertado na presença de ácido em tese evitaria a reação competitiva de adição de Michael devido a ausência do intermediário iônico **I-4**, podendo explicar o maior rendimento da reação na presença de ácido. Entretanto, se o mecanismo da reação em condição ácida ocorresse via **TS12**, seria esperado que uma maior concentração de ácido aumentaria a velocidade da reação ao invés de inibi-la, conforme observado por Zhang<sup>51</sup>. Para confirmar esta hipótese, nós também realizamos experimentalmente a reação com mais equivalentes de PTSA e observamos completa inibição da reação, onde não se observou o consumo de  $\beta$ -nitro-estireno (Esquema 1.22). Visto isso, esse caminho reacional passando por **TS12** foi descartado.



Esquema 1.22. Diferentes condições reacionais para a reação de cicloadição entre azida de sódio **11** e nitro-olefinas **1** e rendimentos obtidos experimentalmente.

Com esses resultados em mãos, tentou-se avaliar em quais outras etapas o ácido teria um papel determinante que justificasse o seu efeito em condições subestequiométricas, no caso, havendo 50% HN<sub>3</sub> e 50% N<sub>3</sub><sup>-</sup>. Assim, deu-se sequência nas etapas subsequentes competitivas da adição de Michael para analisar se haveria alguma etapa limitante que desfavorecesse esse caminho. As etapas avaliadas estão representadas no Esquema 1.23.



Esquema 1.23. Mecanismo para etapas subsequentes à adição de Michael. Energias livres de Gibbs relativas em  $\text{kcal mol}^{-1}$  calculados no nível de teoria M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMSO). Usou-se o programa GoodVibes para correção quasi-harmonica e ajuste de temperatura  $T = 333\text{K}$ .

Ao analisar os resultados obtidos, o PTSA ( $\text{pK}_a = -2,8$ ) geraria o ácido  $\text{HN}_3$  ( $\text{pK}_a = 4,72$ ) de forma estequiométrica, e este poderia atuar de forma a trapear todos os intermediários iônicos, por exemplo **I-4** para a formação de **I-4-H**. Com isso, a concentração destes intermediários iriam reduzir

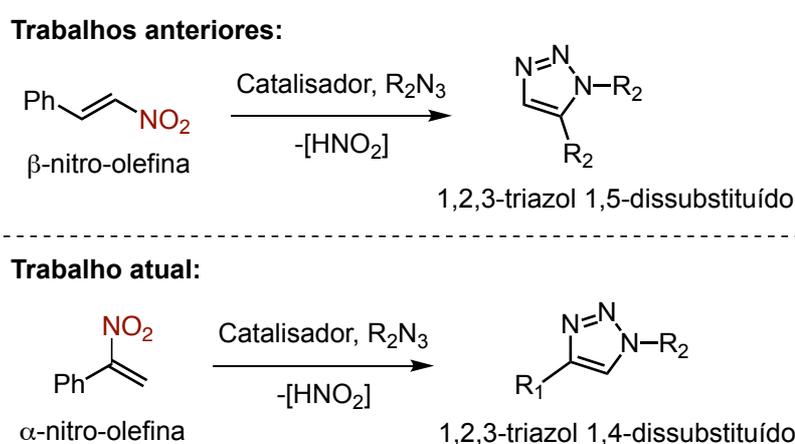
significativamente e a velocidade tanto do caminho que leva ao triazol quanto ao caminho que leva aos Adutos de Michael iriam diminuir. Essa hipótese corrobora com os resultados do perfil cinético obtido experimentalmente (Figura 52), no qual observa-se um rápido consumo da nitro-olefina quando não se utiliza PTSA, sendo consumida totalmente em menos de 3 minutos de reação> Por outro lado, a condição com 50 mol% de PTSA, temos nestes mesmos instantes o consumo de cerca de metade da nitro-olefina, seguida de um consumo mais lento, havendo conversão completa em torno de 25 minutos.

Dando sequência nas etapas que levam a formação dos adutos de Michael, observa-se que o estado de transição das adições de Michael subsequentes **TS14** (23,5 kcal mol<sup>-1</sup>) e de fechamento **TS15** (23,1 kcal mol<sup>-1</sup>) apresentam energias ligeiramente menores do que o **TS8** (24,4 kcal mol<sup>-1</sup>), justificando o deslocamento de equilíbrio em direção a formação dos adutos de Michael. Entretanto, foi possível caracterizar a etapa de eliminação *syn* do primeiro grupo HNO<sub>2</sub> para aromatização do sistema, com valor de **TS16** (28,9 kcal mol<sup>-1</sup>). Essa maior energia do estado de transição justifica a razão de não ser observada experimentalmente a formação do produto ciclotrimerizado trifenilbenzeno **13**. Acreditamos, portanto, que a interferência do ácido será mais pronunciada para o caminho que leva aos adutos de Michael, uma vez que o ácido poderia atuar também de forma a trapear vários outros intermediários iônicos como por exemplo o **I-7** e **I-10**, reduzindo o deslocamento de equilíbrio da reação em direção ao intermediário **I-11**, que no caso poderia ser considerado um estado estacionário nas condições reacionais aqui empregadas.

### **1.3.5 - Preparação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos pelo uso $\alpha$ -nitroolefinas**

Outra vertente deste trabalho consistiu na investigação da reação de cicloadição (3+2) de nitro-olefinas para a preparação de 1,2,3-triazóis 1,4-

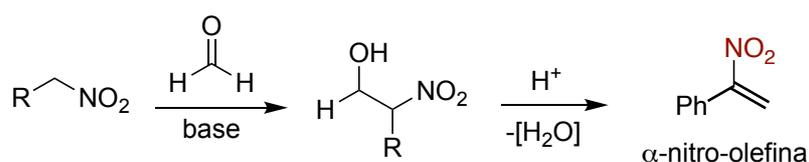
dissubstituídos pelo uso de  $\alpha$ -nitro-olefinas. Levando em conta que a regioselectividade deva ser intrínseca a substituição do grupo nitro na dupla ligação, o objetivo nesta parte do trabalho consistiu em estudar um novo padrão estrutural ainda não explorado em reações de cicloadição (3+2) de azidas orgânicas, no caso,  $\alpha$ -nitro-olefinas. Assim, manteríamos todas as vantagens já discutidas no emprego de nitro-olefinas, onde este padrão estrutural levaria a formação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (Esquema 1.24).



Esquema 1.24. Uso de  $\alpha$ -nitro-olefinas para síntese de 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído.

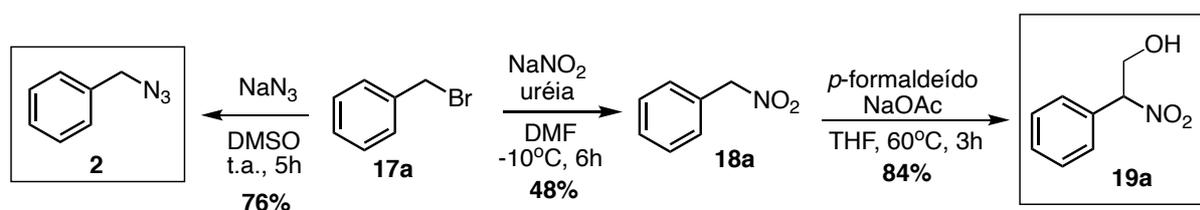
O primeiro desafio desta parte do projeto consistiu na preparação das  $\alpha$ -nitro-olefinas. Uma condição clássica para sua obtenção encontrada na literatura é a reação de Henry, envolvendo uma solução aquosa de formaldeído e um nitroalcano, seguido de uma reação de eliminação na presença de anidrido ftálico (Esquema 1.25).<sup>54</sup>

- Reação de Henry:



Esquema 1.25. Reação de Henry para síntese de  $\alpha$ -nitro-olefinas.

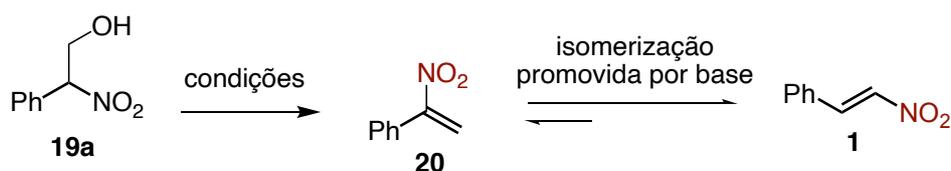
Baseando nessa estratégia, primeiramente, foi necessário a preparação do nitroalcano de interesse. Assim, através de uma reação de substituição nucleofílica entre brometo de benzila **17a** e nitrito de sódio, obteve-se o nitro-metil-benzeno **18a** em 48% de rendimento.<sup>55</sup> Em seguida, baseando na reação de Henry, uma reação entre o nitrocomposto **18** e *p*-formaldeído em meio básico e sob aquecimento, forneceu o 2-nitro-2-fenil-etanol **19a** com 84% de rendimento.<sup>56</sup> A partir do mesmo substrato, brometo de benzila **17a**, a azida benzílica **2** também pôde ser sintetizada com 76% de rendimento (Esquema 1.26).<sup>57</sup>



Esquema 1.26. Preparação do nitroálcool **19a** e da azida benzílica **2**.

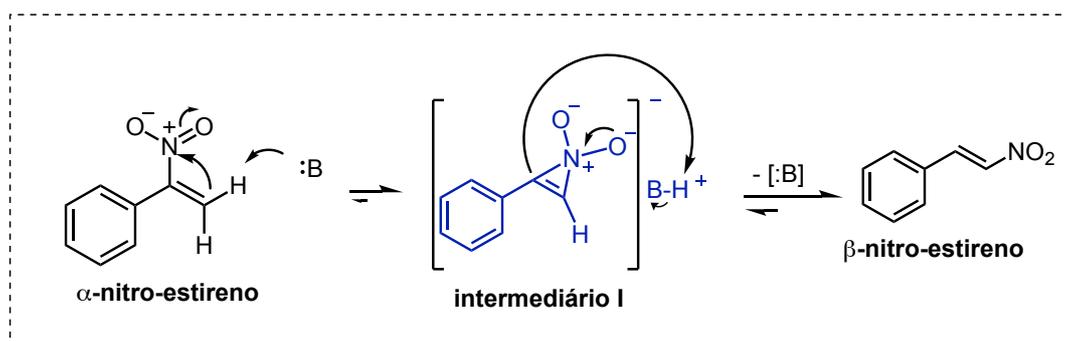
Uma vez que o nitroálcool **19a** foi preparado, algumas condições para a obtenção do  $\alpha$ -nitro-estireno **20** foram avaliadas. Os resultados obtidos estão representados na Tabela 1.18. Em um primeiro momento, foram avaliadas condições utilizando anidrido ftálico e aquecimento, sem uso de solvente (entrada 1)<sup>58</sup> e com uso de tolueno (entrada 2)<sup>59</sup> mas, em ambos os casos não foi observado a formação do produto de interesse. Acredita-se que o aquecimento deva ter levado a formação de produtos de degradação. Uma condição mais branda foi investigada utilizando cloreto de mesila e trietilamina. Observou-se a formação do  $\alpha$ -nitroestireno **20** (entrada 3) com apenas 16% de rendimento.<sup>60</sup> Já nas entradas 4 e 5, variou-se a temperatura e equivalentes de base, e ao invés de se observar a formação produto de interesse, notou-se que ocorreu isomerização do  $\alpha$ -nitroestireno **20** para  $\beta$ -nitroestireno **1**.<sup>61</sup>

Tabela 1.18. Condições avaliadas para preparação do  $\alpha$ -nitro-estireno.



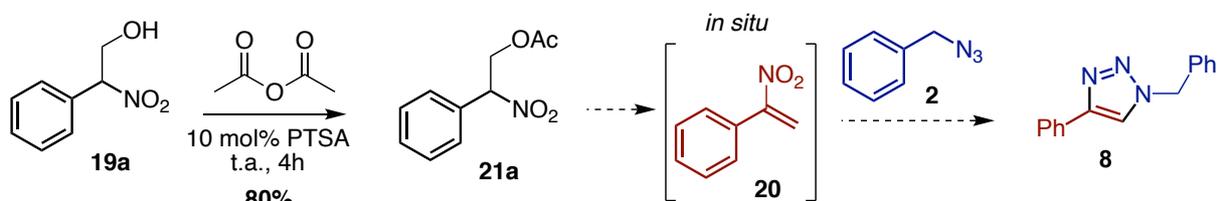
Entrada	Reagentes	Solvente	T (°C)	t (h)	Rendimento
1	Anidrido ftálico (1,2 equiv.)	-	150	2	Mistura complexa
2	Anidrido ftálico (1,2 equiv.)	Tolueno	Refluxo	16	Mistura complexa
3	MsCl (1,1 equiv.) Et <sub>3</sub> N (3,0 equiv.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	4	16%
4	MsCl (1,0 equiv.) Et <sub>3</sub> N (4,0 equiv.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	0,5	Isomerização
5	MsCl (1,0 equiv.) Et <sub>3</sub> N (4,0 equiv.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	4	Isomerização

Em 1973, Leseticky<sup>62</sup> e colaboradores reportaram um estudo em que avaliaram isomerização de nitro-olefinas em meio básico. Nesse estudo, o autor propõe que a isomerização em meio básico passa pelo intermediário **I**, que consiste na formação de um complexo do material de partida com o catalisador (etapa determinante da velocidade da reação), e depois passa por rápida decomposição para formação do produto e do catalisador (Esquema 1.27).



Esquema 1.27. Proposta de Leseticky para mecanismo de isomerização do  $\alpha$ -nitro-estireno para o  $\beta$ -nitro-estireno.

Devido à dificuldade na preparação da  $\alpha$ -nitro-olefina, optou-se por uma nova estratégia em que a  $\alpha$ -nitro-olefina fosse gerada “in situ” diretamente na reação de cicloadição (3+2). Para isso, optou-se por utilizar acetato como grupo de saída para a etapa de eliminação, uma vez que o acetato pode ser eliminado sem o uso de base. Assim, uma reação de acetilação do nitroálcool **19a** foi realizada, fornecendo o 2-nitro-2-feniletil acetato **21a** em 80% de rendimento (Esquema 1.28).<sup>63</sup>

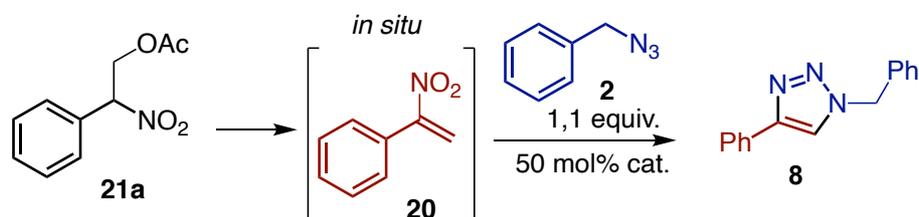


Esquema 1.28. Geração “in situ” da  $\alpha$ -nitro-olefina na reação de cicloadição (3+2).

A reação de cicloadição foi investigada em diferentes condições, todas descritas na Tabela 1.19. A primeira condição avaliada foi baseada na metodologia reportada por Thomas e colaboradores.<sup>20</sup> Nesse trabalho, triazóis trissubstituídos foram preparados via reação multicomponente em sistema catalítico morfolina e ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA). Mas, essa condição (entrada 1) resultou em isomerização da  $\alpha$ -nitro-olefina. Para evitar esse tipo de

problema, reações em meio ácido foram avaliadas empregando uma condição descrita por Quan e colaboradores<sup>23</sup>, no qual se utiliza PTSA como catalisador. Alguns parâmetros reacionais, como solvente, concentração e temperatura foram avaliados utilizando 50 mol% de PTSA (entradas 2-7). Dentre essas condições, o melhor resultado foi obtido usando DMF como solvente, concentração de 0,75M e temperatura de 110°C, fornecendo o produto com 68% de rendimento (entrada 6).

Tabela 1.19. Condições avaliadas para a reação de cicloadição (3+2) entre  $\alpha$ -nitro-olefina **20** e benzil azida **2**.



Entrada	Catalisador	Solvente	[ ]	T (°C)	t (h)	Rendimento
1	Morf:PTSA	DMSO	1,5M	50	3	Isomerização
2	PTSA	DMSO	0,3M	40-70	72	Traços
3	PTSA	DMSO	0,1M	100	4	23%
4	PTSA	DMF	0,1M	110	23	38%
5	PTSA	DMF	0,5M	110	16	51%
6	PTSA	DMF	0,75M	110	16	68%
7	PTSA	DMF	1,0M	110	16	63%

A confirmação da formação triazol **8** foi realizada por espectrometria de RMN <sup>1</sup>H e os resultados estão de acordo com a literatura<sup>64</sup> (Figura 1.58). Ao analisar seu espectro, observou-se o sinal do hidrogênio característico do triazol em 7,66 ppm como um singleto, além dos hidrogênios

CH<sub>2</sub> como outro singlete em 5,58 ppm e os hidrogênios aromáticos na região entre 7,28-7,82. É importante ressaltar que ao usar a  $\alpha$ -nitro-olefina na reação, obtém-se exclusivamente o regioisômero 1,4-dissubstituído, diferentemente do uso de  $\beta$ -nitro-olefina que apresenta, apesar de alta regioseletividade para o regioisômero 1,5-dissubstituído, mistura dos regioisômeros (94:6).

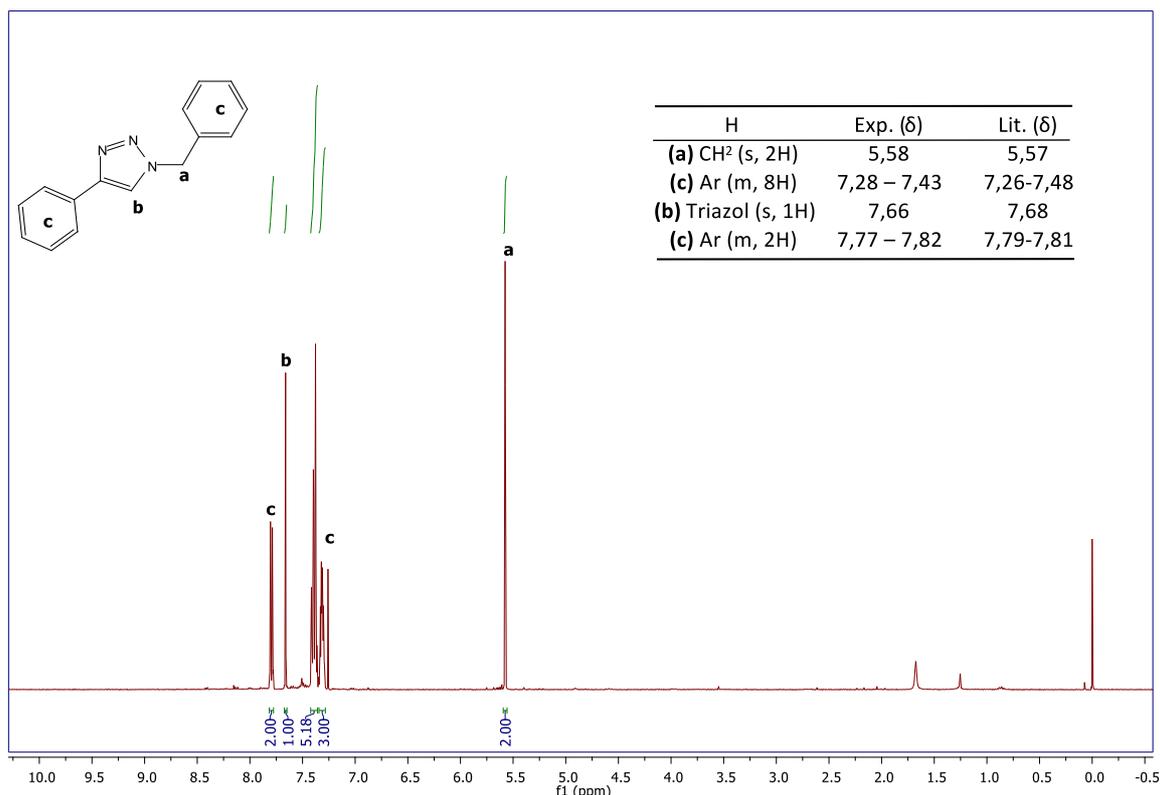
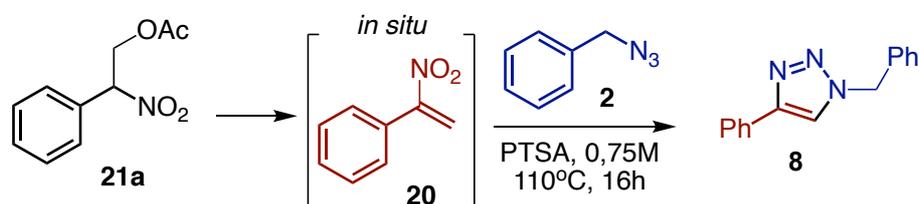


Figura 1.58. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e comparação com literatura do triazol **8**.

Para entender o comportamento da reação de acordo com a quantidade de catalisador e azida benzílica, além do efeito do solvente, outras investigações foram realizadas conforme Tabela 1.20. Iniciando com o efeito do catalisador, foram analisadas outras duas condições, redução do PTSA para 25 mol % (entrada 1) e sem o uso do mesmo (entrada 2). No primeiro caso, observou-se que o rendimento foi praticamente o mesmo (66% de rendimento) quando comparado com o uso de 50 mol % de PTSA (68% de rendimento). Já

no segundo caso, sem catalisador, o produto foi obtido com 49% de rendimento. Ao aumentar a quantidade de azida benzílica (entrada 3), não houve mudança significativa no rendimento (69% de rendimento). Por fim, com o intuito de apresentar uma condição reacional mais sustentável, avaliou-se solventes como DMSO, acetonitrila e PEG400, mas em nenhum dos casos ocorreu melhora no rendimento (entradas 4-6).

Tabela 1.20. Avaliação da reação de cicloadição (3+2) entre  $\alpha$ -nitro-olefina **20** e benzil azida **2** variando catalisador, solvente e quantidade de azida.

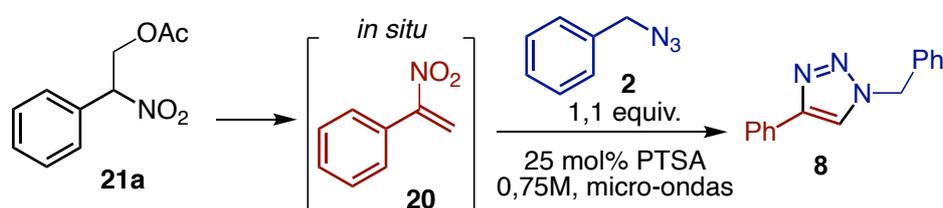


Entrada	PTSA	Benzil azida	Solvente	Rendimento
1	25 mol %	1,1 equiv.	DMF	66%
2	-	1,1 equiv.	DMF	49%
3	50 mol %	1,5 equiv.	DMF	69%
4	50 mol %	1,1 equiv.	DMSO	34%
5	50 mol %	1,1 equiv.	MeCN	Traços
6	50 mol %	1,1 equiv.	PEG400	Traços

Além do aquecimento convencional, reações assistidas por micro-ondas também foram investigadas (Tabela 1.21). Sínteses realizadas utilizando micro-ondas vêm sendo uma ótima alternativa para reações térmicas devido a melhoras em rendimentos acompanhadas de tempos reacionais bem mais curtos. Dessa forma, ao manter as mesmas condições reacionais, exceto pela fonte de aquecimento, notou-se leve diminuição no rendimento, de 66% de rendimento

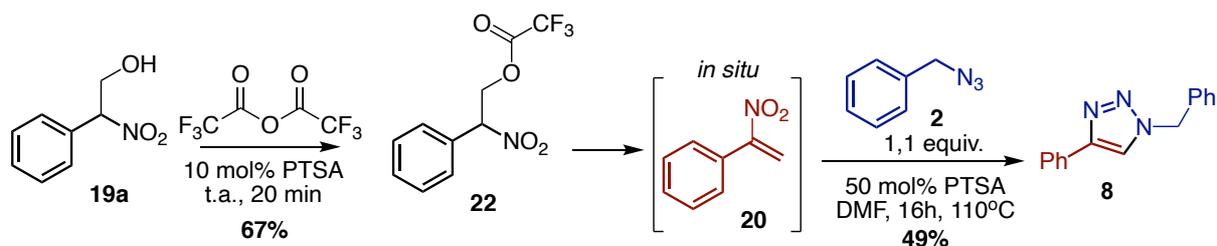
para 62%, e grande diminuição no tempo reacional, de 16 horas para uma hora e vinte minutos (entrada 1). Ao aumentar a temperatura para 130°C (entrada 2), observou-se melhora no rendimento, fornecendo o produto em 71% de rendimento, sendo esta a melhor condição encontrada nesta investigação inicial. Ao alterar o solvente para tolueno ou acetato de etila não obtivemos melhores resultados (entradas 3 e 4).

Tabela 1.21. Avaliação da reação de cicloadição (3+2) entre  $\alpha$ -nitro-olefina **20** e benzil azida **2** assistida por micro-ondas.



Entrada	Solvente	T (°C)	Tempo	Rendimento
1	DMF	110	1 h 20 min	62%
2	DMF	130	50 min	71%
3	Tolueno	130	1h 30 min	Traços
4	AcOEt	110	1h 30 min	Traços

Por fim, um estudo adicional foi conduzido com relação à etapa de eliminação para formação da  $\alpha$ -nitro-olefina. Trocou-se o grupo (OAc) por (OCOCF<sub>3</sub>), tornando-o um melhor grupo de saída (Esquema 1.29). Entretanto, ocorreu uma diminuição do rendimento, tanto na reação de trifluoracetilação do nitroálcool **19a** (67% de rendimento), quanto na reação de cicloadição (49% de rendimento).

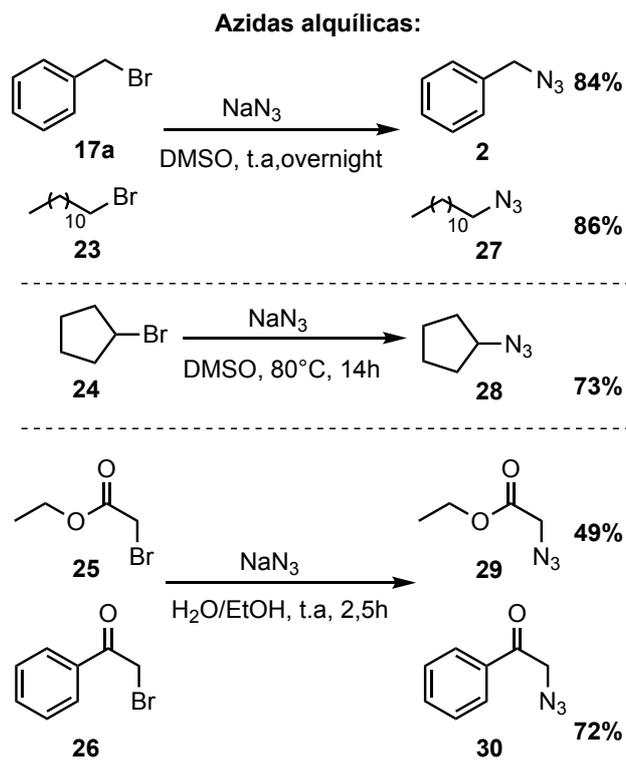


Esquema 1.29. Avaliação da reação de cicloadição (3+2) entre  $\alpha$ -nitro-olefina **20** e benzil azida **2** trocando o grupo de saída -OAc por -OCOCF<sub>3</sub>.

Com esses resultados, manteve-se como melhor condição para a reação a entrada 2 da Tabela 1.21 e deu sequência ao escopo da reação.

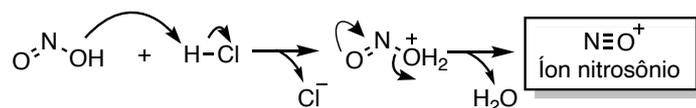
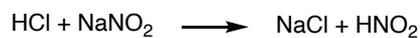
### 1.3.5.1 - Preparação de Azidas, $\alpha$ -nitro-olefinas e Escopo

Após encontrar a melhor condição para a reação, deu-se início ao escopo da reação. Para isso, primeiramente foi necessário a preparação dos materiais de partida, o nitro-álcool acetilado e a azida orgânica. Iniciando com a preparação das azidas orgânicas, as azidas alquílicas foram facilmente preparadas a partir de seus respectivos brometos de alquila por uma reação de substituição nucleofílica usando a azida de sódio, foram preparadas 5 azidas alquílicas e, em geral, as reações tiveram rendimentos de bons a regulares, numa faixa de 49-86% (Esquema 1.30); enquanto que para a preparação das azidas arílicas foi necessário outro procedimento, no qual parte-se de uma anilina, que é ativada pela formação de um sal de diazônio com subsequente ataque nucleofílico da azida de sódio. Para esses casos nós já tínhamos essas azidas previamente preparadas em nosso laboratório e não foi necessária sua síntese. No caso, utilizou-se as azidas **4** e **31** (Esquema 1.31).

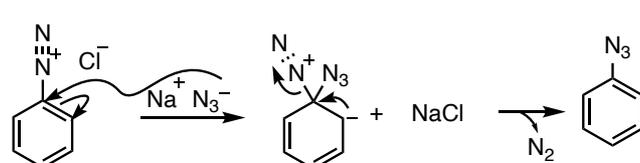
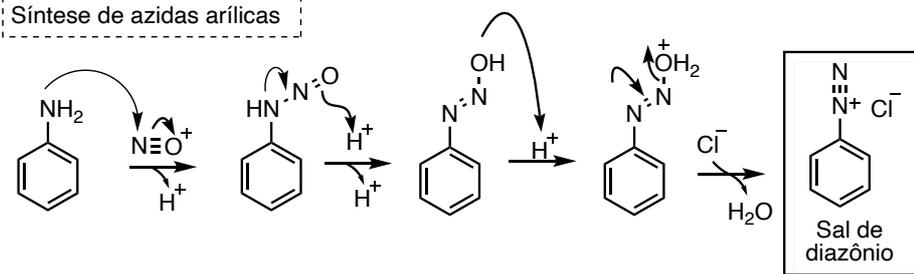


Esquema 1.30. Condições e rendimentos para a preparação de azidas alquílicas.

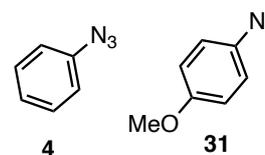
Formação do íon nitrosônio



Síntese de azidas arílicas

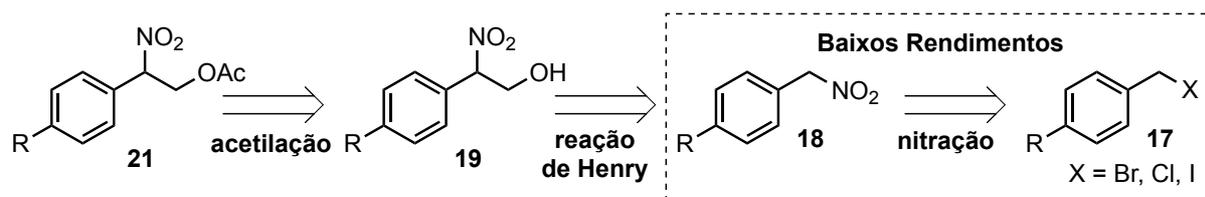


Azidas fenílicas utilizadas:



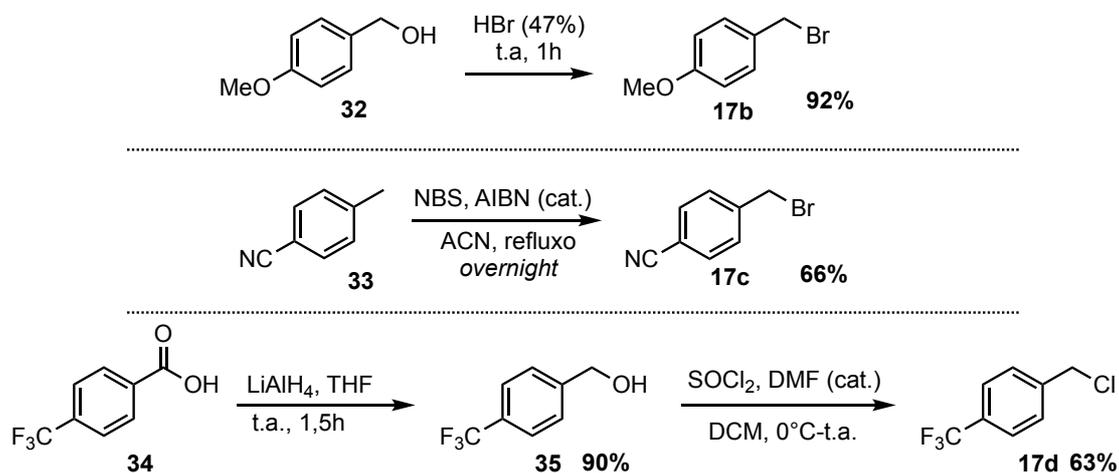
Esquema 1.31. Mecanismo da reação para preparação de azidas arílicas.

Uma vez que as azidas foram preparadas, o maior desafio desta parte do trabalho consistiu na preparação do substrato **21** devido a dificuldade de se preparar seu precursor nitroalcano **18**, que é empregado na reação de Henry para obtenção do nitroálcool **19** (Esquema 1.32).



Esquema 1.32. Retrossíntese para preparação do substrato **21**.

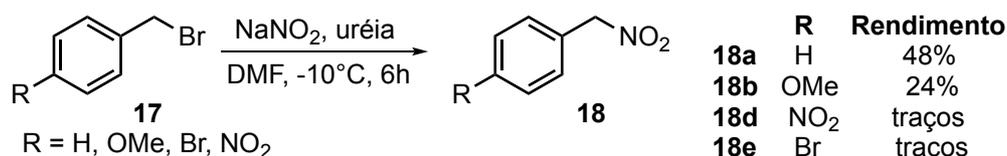
Como não tínhamos em nosso laboratório todos os haletos de benzilas substituídos **17**, foi necessário a preparação dos mesmos, sintetizados conforme Esquema 1.33.



Esquema 1.33. Condições e rendimentos para a preparação dos haletos de benzilas substituídos.

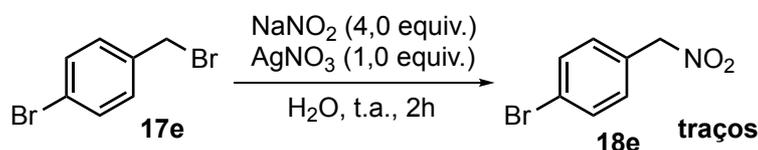
O primeiro método utilizado para a nitração foi a substituição do brometo de alquila por nitrito de sódio (esquema).<sup>65</sup> Entretanto, apenas para o

brometo de benzila obteve-se bom rendimento (48%), enquanto para o brometo de *p*-MeO-benzila o rendimento caiu significativamente (24%). Já para os brometos de *p*-Br e *p*-NO<sub>2</sub>-benzila só se observou traços do produto (Esquema 1.34).



Esquema 1.34. Primeiro método avaliado para reação de nitração e obtenção dos nitroalcanos.

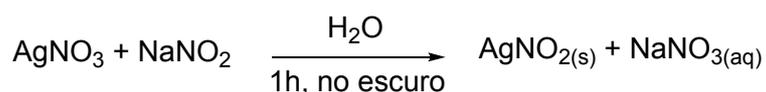
Visto isso, avaliou-se outra metodologia,<sup>66</sup> na qual utiliza-se nitrato de prata (AgNO<sub>3</sub>) e nitrito de sódio (NaNO<sub>2</sub>) em água, para formação “in situ” de nitrito de prata (AgNO<sub>2</sub>), acelerando a reação por precipitação de brometo de prata, porém não foi observado aumento no rendimento (Esquema 1.35).



Esquema 1.35. Segundo método para reação de nitração e obtenção dos nitroalcanos.

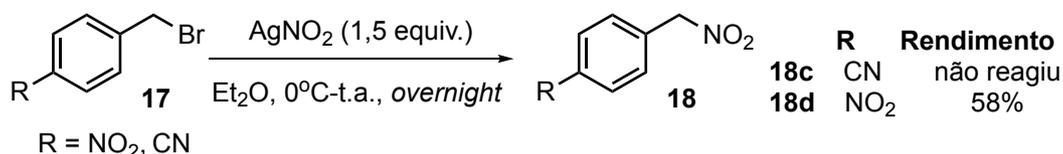
Por fim, foi avaliado o uso de nitrito de prata (AgNO<sub>2</sub>) na reação.<sup>67</sup>

Para isso foi necessário a preparação do nitrito de sódio (Esquema 1.36).



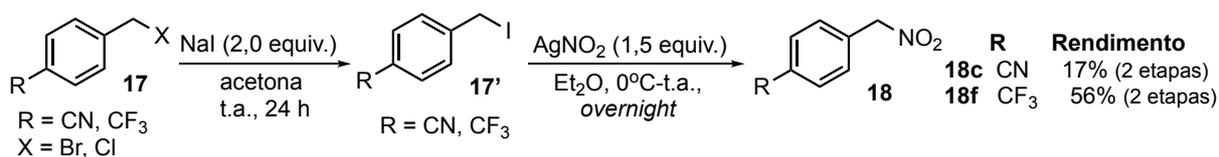
Esquema 1.36. Preparação do nitrito de sódio a partir de nitrato de prata e nitrito de sódio.

Ao se utilizar o substrato com o substituinte nitro, obteve-se uma melhora substancial (58%), mas a reação não ocorreu quando se estendeu para o substrato com a nitrila (Esquema 1.37).



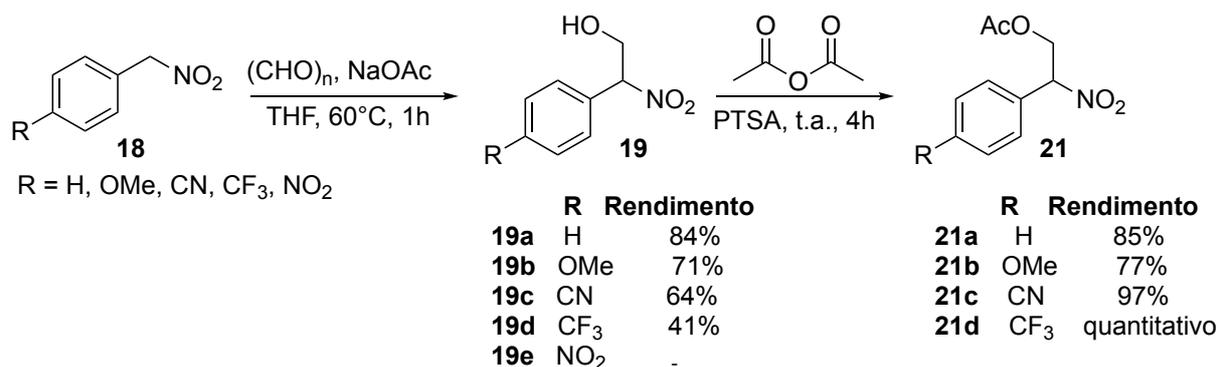
Esquema 1.37. Terceiro método para reação de nitração e obtenção dos nitroalcanos.

Dessa forma, ao invés de se utilizar brometos para a reação de nitração, empregou-se iodetos de **17**, onde os substratos R = CN e CF<sub>3</sub> foram avaliados. Contudo, mesmo assim, o rendimento para o composto **18c** foi baixo, apresentando 17% em duas etapas. Já para o composto **18f** o rendimento foi melhor, obtendo 56% de rendimento em duas etapas (Esquema 1.38).



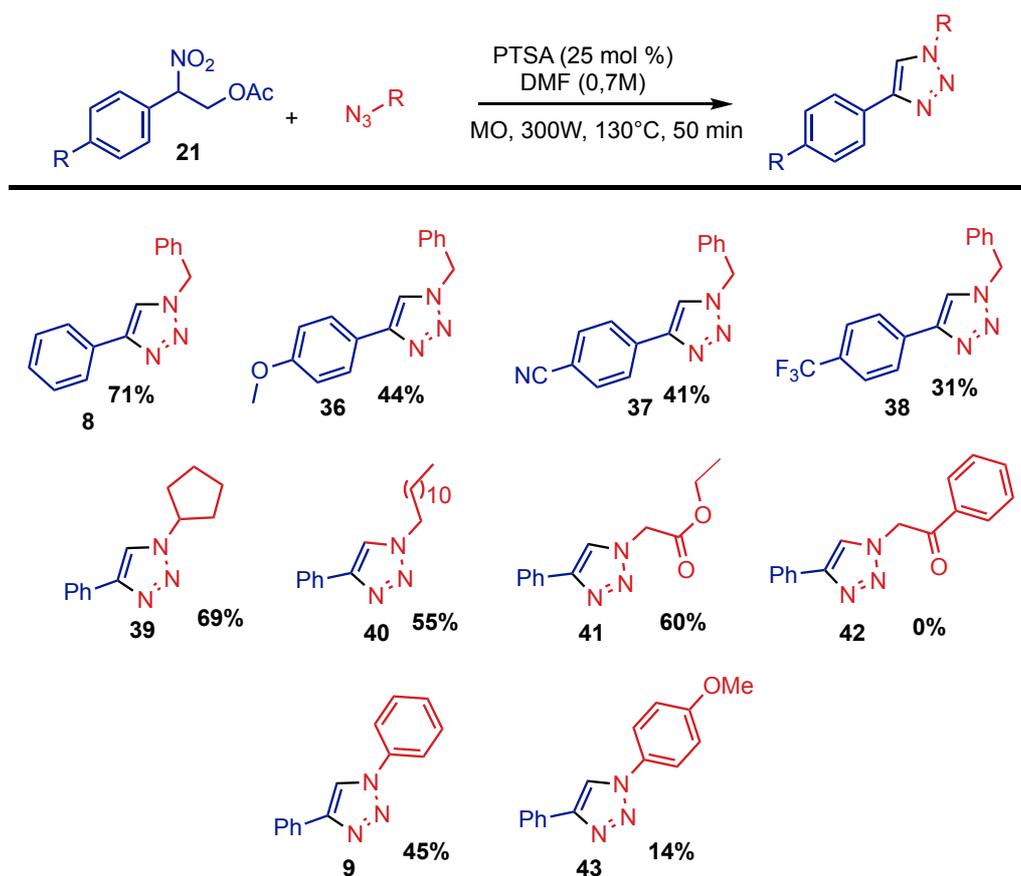
Esquema 1.38. Quarto método para reação de nitração e obtenção dos nitroalcanos.

Em seguida, deu-se sequência com a reação de Henry e acetilação (Esquema 1.39), nessas etapas obteve-se bons rendimentos, com exceção do composto com substituinte nitro, para o qual não se obteve o aduto de Henry de interesse, apenas a formação de um subproduto com dupla adição de formaldeído.



Esquema 1.39. Reação de Henry seguida de reação de acetilação para obtenção dos nitroacetatos.

Na sequência, realizou-se o estudo do escopo da reação (Esquema 1.40). Quanto ao uso de nitro-olefinas, foi possível empregar substratos com anel arila substituídos tanto com grupo doador, *p*-OMe **36** (44%), quanto retiradores, CN **37** (41%) e CF<sub>3</sub> **38** (31%), em baixos rendimentos. Já quanto ao uso de azidas, empregou-se azidas alquílicas, obtendo melhores rendimentos a partir de substratos com cicloalcano **39** (69%), cadeia alquílica **40** (55%) e grupo éster **41** (60%). Contudo não se obteve o produto com o grupo cetona **42**, possivelmente por causa de sua degradação em meio ácido. Azidas arílicas também foram utilizadas, obtendo-se baixos rendimentos para a fenil azida **9** (45%) e a *p*-OMe-fenil azida **43** (14%). Os rendimentos menores para azidas arílicas ocorre devido a sua degradação em condições ácidas e de alta temperatura.



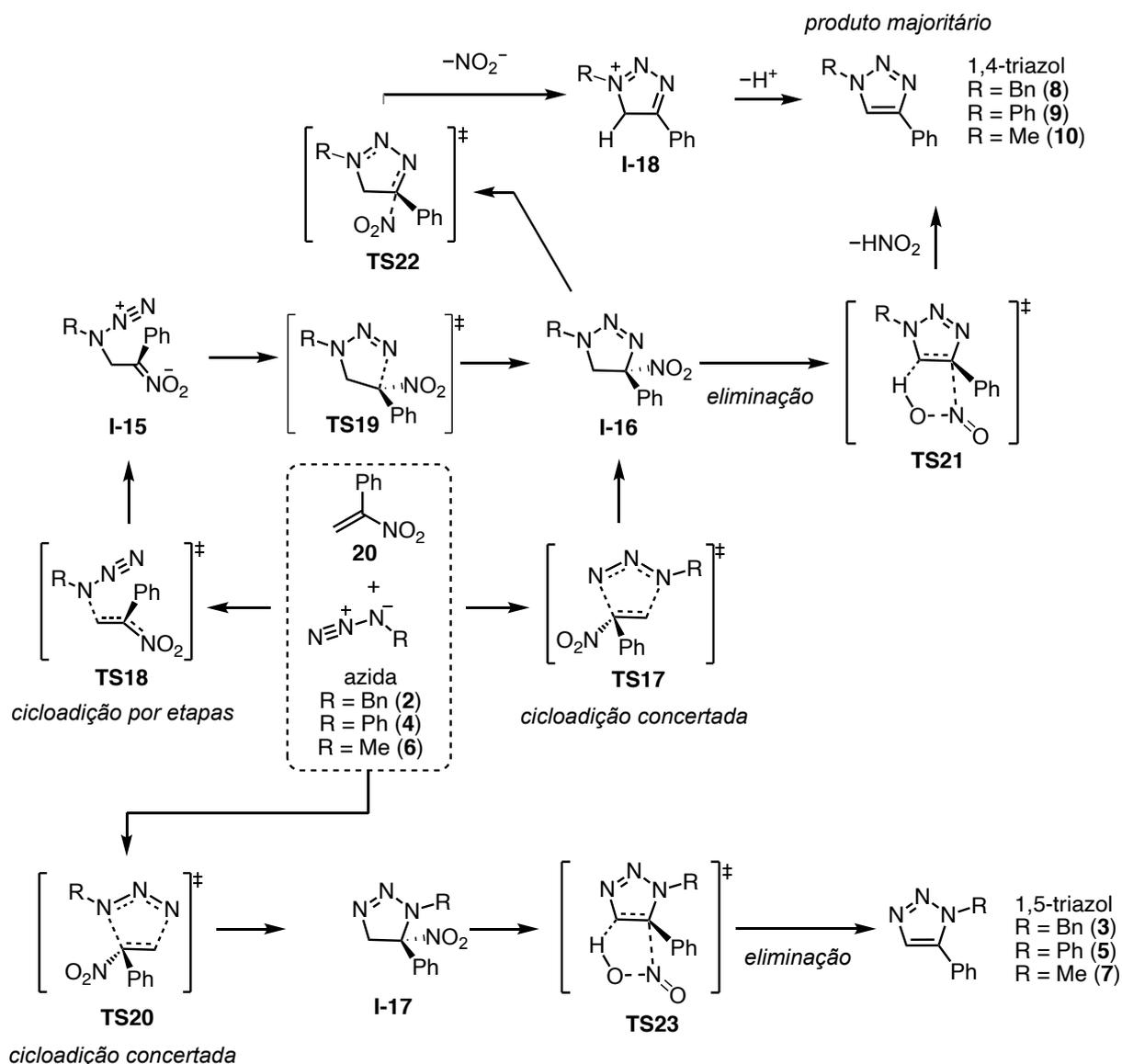
Esquema 1.40. Escopo da reação entre azidas orgânica e  $\alpha$ -nitro-olefinas.

Vale ressaltar que apesar dos rendimentos obtidos não serem altos, a reação de cicloadição (3+2) entre a azida orgânica e  $\alpha$ -nitro-olefina demonstrou-se altamente regioseletiva para o isômero 1,4-dissubstituído, não sendo observado nenhuma formação do produto 1,5-dissubstituído. Assim, a maior limitação dessa metodologia está na preparação do material de partida nitroalcano e na instabilidade da  $\alpha$ -nitro-olefina gerada “in situ”.

### 1.3.5.2 - Estudo Mecanístico Teórico

Nosso próximo passo foi realizar os estudos teóricos computacionais para a reação de  $\alpha$ -nitro-olefina e azidas orgânicas a fim de avaliar detalhes mecanísticos desse novo substrato na reação de cicloadição para obtenção do 1,4-triazol. Dessa forma, os possíveis caminhos reacionais que

levam tanto para a formação do 1,4-triazol, quanto a formação do 1,5-triazol foram investigados usando  $\alpha$ -nitro-olefina e azidas orgânicas (BnN<sub>3</sub>, PhN<sub>3</sub> e MeN<sub>3</sub>) (Esquema 1.41).



Esquema 1.41. Possíveis caminhos reacionais para a reação de cicloadição de  $\alpha$ -nitro-olefina e azidas orgânicas.

Considerando os estudos apresentados envolvendo as  $\beta$ -nitro-olefinas com azidas orgânicas e inorgânicas (Seções 1.3.3 e 1.3.5), em que a etapa de eliminação não corresponde a determinante dos processos, decidimos

não realizar a investigação da etapa de eliminação do grupo NO<sub>2</sub> para as  $\alpha$ -nitroolefinas. Através de uma análise geral do perfil de energia dos resultados obtidos para a etapa de cicloadição da reação (Tabela 1.22), foi possível concluir que independentemente da azida utilizada, o caminho de menor energia leva à formação do 1,4-triazol. Os estados de transição computados estão na Figura 1.59. O estado de transição **TS17** (mecanismo concertado) que leva ao 1,4-triazol só foi encontrado para o caso da PhN<sub>3</sub>, apresentando energia ligeiramente maior (0,3 kcal mol<sup>-1</sup>) do que **TS18** (mecanismo por etapas). Esse cenário sugere que para o caso de BnN<sub>3</sub> e MeN<sub>3</sub>, o processo para a formação do 1,4-triazol ocorre por etapas ao invés de ocorrer de forma concertada. Comparando os estados de transição da etapa do ataque da azida **TS18** com a etapa de fechamento do anel **TS19**, **TS19** apresentou energias ligeiramente maiores do que **TS18**, sugerindo a etapa de fechamento como a limitante do processo. É possível atribuir este fato pois o processo de fechamento envolve o carbono olefínico mais substituído, conferindo maior repulsão estérica a esta etapa elementar. Já para PhN<sub>3</sub>, os resultados sugerem uma competição entre **TS17** (concertado) e **TS18** (etapas), com uma diferença de energia muito baixa (0,3 kcal mol<sup>-1</sup>), e com relação a etapa de fechamento de anel (**TS19**) não foi encontrado para a PhN<sub>3</sub>.

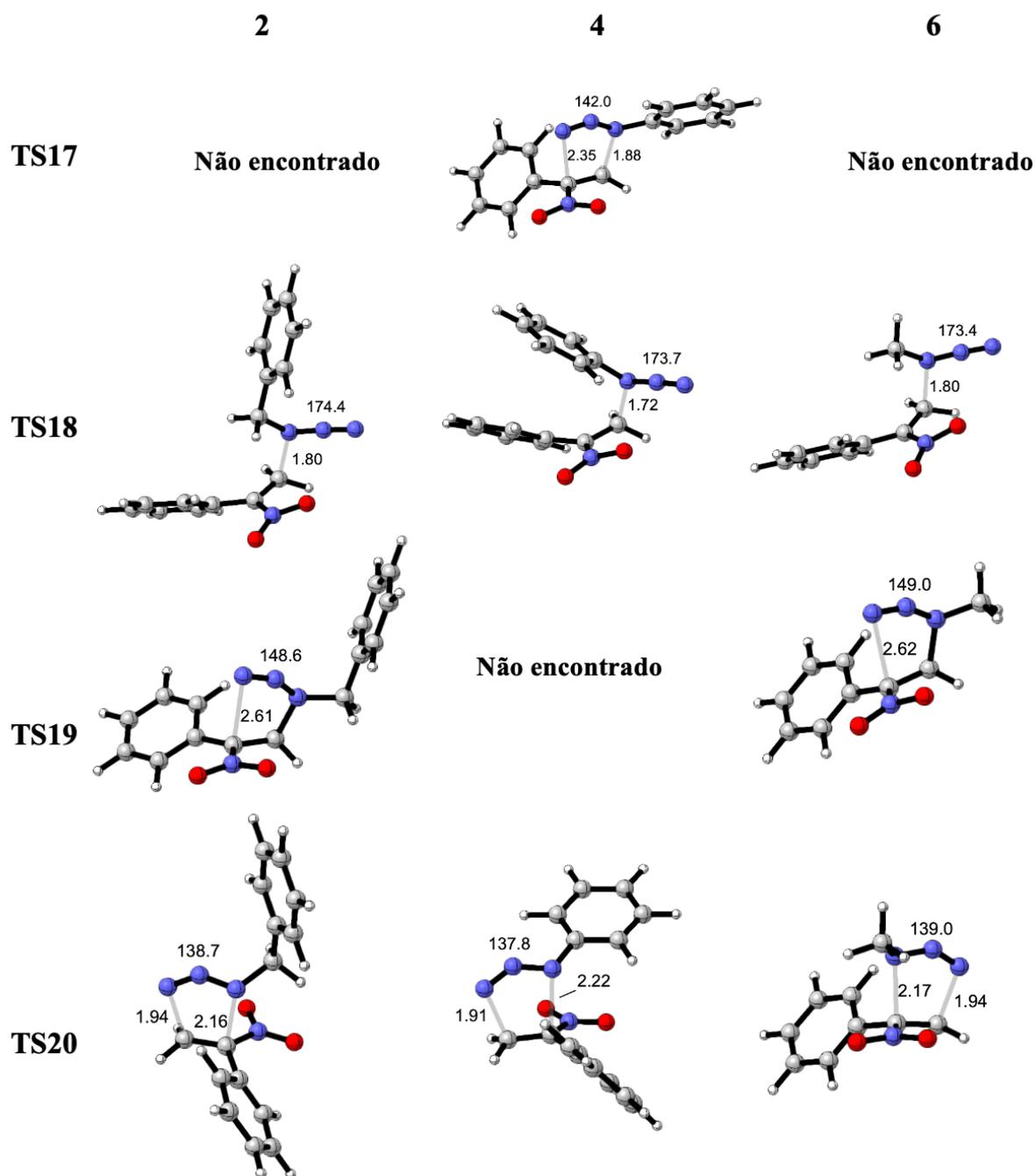


Figura 1.59. Estruturas de estado de transição para o uso de  $\alpha$ -nitro-olefina e diferentes azidas orgânicas ( $\text{BnN}_3$ ,  $\text{PhN}_3$  e  $\text{MeN}_3$ ).

Tabela 1.22. Energias livres de Gibbs em kcal mol<sup>-1</sup> relativas calculadas para a reação de cicloadição entre  $\alpha$ -nitro-olefina **20** e azidas **2**, **4** e **6** em M06-2X/def2-TZVP (IEF-PCM:DMF). Valores em [] representam barreiras energéticas.

<b>Estrutura</b>	<b>BnN<sub>3</sub> (2)</b>	<b>PhN<sub>3</sub> (4)</b>	<b>MeN<sub>3</sub> (6)</b>
<b>Reagentes</b>	0,0	0,0	0,0
<b>TS17</b>	*	31,8 [31,8]	*
<b>TS18</b>	28,0 [28,0]	31,5 [31,5]	27,7 [27,7]
<b>I-15</b>	27,0	31,9	26,5
<b>TS19</b>	29,7 [2,7]	*	28,4 [1,9]
<b>I-16</b>	-12,2	-8,0	-13,0
<b>TS20</b>	35,7 [35,7]	35,1 [35,1]	35,0 [35,0]
<b>I-17</b>	-11,6	-7,1	-11,3
<b>1,4-triazol</b>	-44,7	-40,2	-45,4
<b>1,5-triazol</b>	-42,0	-37,6	-42,4

\*não encontrado

Para o caminho que leva ao 1,5-triazol, foi encontrado apenas o estado de transição concertado para todos os casos, e analisando os caminhos competitivos para os produtos 1,4-triazol e 1,5-triazol, a diferença de energia relativa entre os estados de transição **TS18** (etapas) e **TS20** (concertado) foi de 7,7, 3,6 e 7,3 kcal mol<sup>-1</sup> ( $\Delta\Delta G_{\text{calc}}^{\ddagger}$ ) para **2**, **4** e **6**, respectivamente, em favor do 1,4-triazol.

Os resultados calculados estão em total concordância com os dados experimentais. A exclusiva formação do regioisômero 1,4-dissubstituído para o uso de  $\alpha$ -nitro-olefina pode ser atribuída a fatores estéricos e eletrônicos quando analisamos os estas de transição determinantes da velocidade do processo. O caminho favorecido que leva a formação do 1,4-triazol e tem o **TS19** (para BnN<sub>3</sub> e MeN<sub>3</sub>), ou **TS18** (para PhN<sub>3</sub>) como determinantes de velocidade são mais favoráveis por questões estéricas e eletrônicas, quando comparado ao mecanismo concertado (**TS20**) e que leva ao outro isômero. O regioisômero 1,4 é favorecido tanto em função das interações dos orbitais moleculares de fronteira, quanto por levar a um ataque em que os substituintes volumosos da

azida e da  $\alpha$ -nitro-olefina se mantêm em posições opostos no estado de transição que determinam a velocidade do processo. Outro ponto importante de correlação foi com respeito ao menor rendimento observado para azidas aromáticas, que pode ser atribuído à maior barreira de energia do **TS18** da PhN<sub>3</sub> comparado aos estados de transição **TS19** para BnN<sub>3</sub> e MeN<sub>3</sub>.

## 1.4 - Conclusão

Neste trabalho foi realizado um estudo experimental/teórico para a compreensão do comportamento de azidas orgânicas com a  $\beta$ -nitro-olefina frente à reação de cicloadição, visto que as  $\beta$ -nitro-olefinas surgiram como uma estrutura emergente para reações de cicloadição. Com o estudo experimental cinético foi possível obter a ordem global da reação como sendo de ordem 2, e a constante de velocidade ( $k = 1.68 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) no uso de BnN<sub>3</sub> e  $\beta$ -nitro-olefinas. Além disso, foi realizado um estudo de KIE de abundância natural de <sup>13</sup>C para esta classe de reação de cicloadição 1,3-dipolar, no qual obteve-se experimentalmente aspectos moleculares a respeito da etapa determinante da reação, sendo ela a etapa de cicloadição ao invés da etapa de eliminação. E dessa forma, esse seria o primeiro resultado experimental que revela de forma mais consistente o mecanismo da reação entre azidas orgânicas e  $\beta$ -nitro-olefina. Quanto aos estudos computacionais, foi explorado a reatividade de diferentes azidas frente a  $\beta$ -nitro-olefina tanto por cálculos por DFT, além do uso da análise DIAS. Os estudos teóricos realizados foram de total concordância com os resultados experimentais, demonstrando a confiabilidade dos cálculos realizados. O estudo de dinâmica molecular para a aromatização do triazol, que até então nunca tinha sido explorado na literatura, revelaram que a eliminação do grupo NO<sub>2</sub> ocorre de forma “dinâmica por etapas”. Esse estudo é de grande importância para o entendimento de reações de eliminações *syn*, uma vez que

outras reações desse tipo pode passar por mecanismos similares, podendo serem classificados como “por etapas dinamicamente”.

Já ao avaliar a azida de sódio, observou-se que realmente é fundamental o uso do ácido de Brønsted (PTSA) para a reação proceder com maior eficiência. O papel do catalisador, que até então não era compreendido e nenhum estudo mecanístico foi encontrado na literatura, foi avaliado por estudos teóricos e experimentais. Conclui-se que o meio ácido está atuando de forma a deslocar o equilíbrio para os intermediários protonados como **I-4-H**, **I-7-H** e **I-10-H** diminuindo a concentração dos intermediários iônicos como **I-4**, **I-7** e **I-10**, e possivelmente diminuindo a velocidade de ambos os caminhos, porém, desfavorecendo de forma mais acentuada o caminho que leva aos adutos de Michael e, dessa forma, favorecendo a formação do NH-triazol.

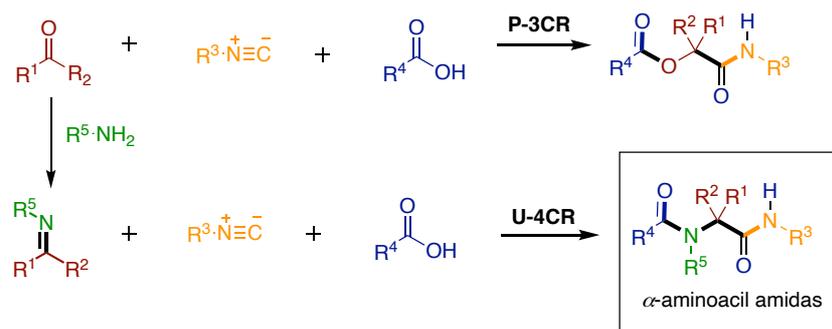
Por fim, foi realizado um estudo metodológico e computacional para o primeiro uso de  $\alpha$ -nitro-olefinas e azidas orgânicas na reação de cicloadição visando obtenção do outro regioisômero, o 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído. Foi demonstrado que a reação é altamente regioseletiva e que essa metodologia pode ser aplicada para diferentes azidas e nitro-olefinas. Porém, a maior limitação que encontramos estaria na preparação dos nitroalcanos. Os cálculos teóricos demonstraram que a reação passa por um mecanismo de cicloadição por etapas ao invés de um processo concertado que foi observado para a  $\beta$ -nitro-olefina.

## 2 - Estudo Mecânico por DFT de Variantes Intramoleculares da Reação de Ugi

### 2.1 - Introdução

Reações multicomponentes têm desempenhado um papel importante no desenvolvimento de novas moléculas biologicamente ativas, sendo extremamente atrativa por combinar três ou mais reagentes em uma única etapa e fornecer um produto de alta complexidade estrutural com pouca perda de átomos. Estas reações ocorrem num processo dominó, no qual, todos os reagentes são adicionados de uma única vez e as transformações subsequentes vão ocorrendo de acordo com a funcionalização realizada pela reação anterior, obtendo-se estruturas complexas a partir de um único frasco reacional, podendo ser classificadas como reações “one-pot”.<sup>68</sup>

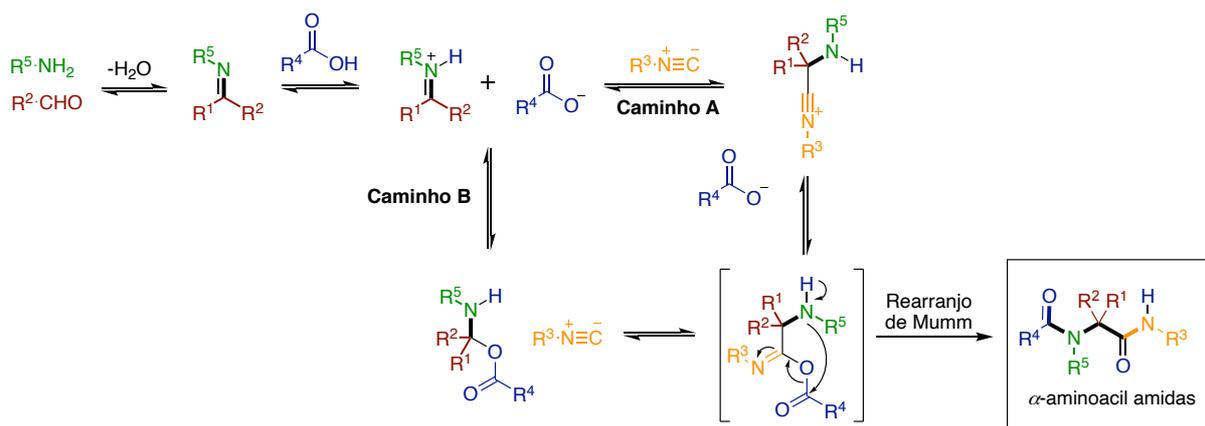
Muitos procedimentos sintéticos tem sido extensivamente aplicados em reações multicomponentes usando organocatálise para gerar bibliotecas de compostos bioativos. Em particular, a reação de Ugi (U-4CR) é uma reação que ocorre entre quatro componentes, que demanda o uso de um aldeído, uma amina, uma isonitrila e um ácido carboxílico para fornecer um derivado de  $\alpha$ -aminoacil amida, desenvolvida em 1959 por Ivar Ugi.<sup>69</sup> A reação de Ugi, comparada com a reação de Passerini (P-3CR), tem um componente a mais na reação, sendo este componente uma amina primária para geração de uma imina (Esquema 2.1).<sup>70</sup>



Esquema 2.1. Comparação da reação de Passerini e da reação de Ugi.

A reação de Ugi é extremamente poderosa para gerar complexidade e diversidade sendo muito aplicada na síntese de heterocíclicos, produtos naturais e fármacos. Uma vez que um centro estereogênico é formado, o controle do centro gerado dessas reações expandiria significativamente a sua utilidade sintética devido a obtenção de compostos enantiomericamente enriquecidos. Visto a sua importância, estudos mecanísticos da reação de Ugi são de grande valia para o entendimento e desenvolvimento de variantes dessa classe de reação. Sabe-se que pode haver mais de um mecanismo para a reação de Ugi devido a possibilidade de mais de um caminho reacional ocorrer ao mesmo tempo, entretanto por ser uma reação convergente o produto final pode ser formado através desses diferentes caminhos. O conhecimento atual sobre a reação de Ugi é que ela pode ocorrer por dois caminhos reacionais competitivos (Esquema 2.2).<sup>71</sup> O caminho A corresponde ao ataque do isocianeto na imina para posterior adição do ácido carboxílico, enquanto no caminho B, ocorre o oposto, primeiro a adição do ácido carboxílico para posterior ataque do isocianeto.

Segundo Neto e colaboradores<sup>72</sup> que empregaram ESI/MS-MS para acumular evidências experimentais sobre o mecanismo desta reação, a proposta mais consistente é o mecanismo em que o isocianeto age inicialmente como a espécie nucleofílica (caminho A). Essa conclusão foi obtida por meio da detecção do intermediário ion nitrílio da reação.



Esquema 2.2. Mecanismo para os dois caminhos diferentes da reação de Ugi.

Em 2012, Fleurat-Lessard e colaboradores<sup>73</sup> realizaram um estudo teórico da reação de Ugi. De acordo com os cálculos realizados em metanol e tolueno como solventes, a busca pelos estados de transição referente ao caminho A e B foram realizados, entretanto ambos os estados de transição convergiram para o mesmo estado de transição TS-1', dessa forma, o caminho A (inserção do carboxilato no ion nitrílio) se apresentou como o mais plausível para a reação, uma vez que no caminho B, após a formação do hemiaminal, ocorre a sua fragmentação para posterior adição do isocianeto. Em tolueno, os autores relatam que os resultados teóricos de cálculos de IRC demonstram que o caminho B (inserção do isocianeto no hemiaminal) pode ocorrer, entretanto, eles estão associados a barreiras muito altas ( $30 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), o que reforça a baixa probabilidade para esse caminho.

O perfil reacional da reação está representado na Figura 2.1. A energia de ativação para a adição do isocianeto foi de  $19,8 \text{ kcal mol}^{-1}$  para metanol e  $23,1 \text{ kcal mol}^{-1}$  para tolueno. O par iônico nitrílio-carboxilato **5'** não foi observado em tolueno, apenas em metanol. Assim, o mecanismo computado não envolve um intermediário imínio para o tolueno, passando por um mecanismo não iônico. Após a formação do imidato **6'**, foram consideradas duas moléculas de metanol ( $7'$ -MeOH) para estabilizá-lo e no caso do tolueno foi

considerada uma molécula de ácido (7'-Tol). Em sequência, o rearranjo de Mumm ocorre com barreira baixa para tolueno (3,9 kcal mol<sup>-1</sup>) e no caso do metanol, o imidato tem energia de -33,6 kcal mol<sup>-1</sup> enquanto o TS para o rearranjo de Mumm apresenta apenas -32,5 kcal mol<sup>-1</sup>. Estes resultados demonstram que o rearranjo de Mumm ocorre facilmente e que a adição do isocianeto é a etapa determinante da reação, sendo o solvente polar prótico (metanol) mais eficiente do que o apolar (tolueno).

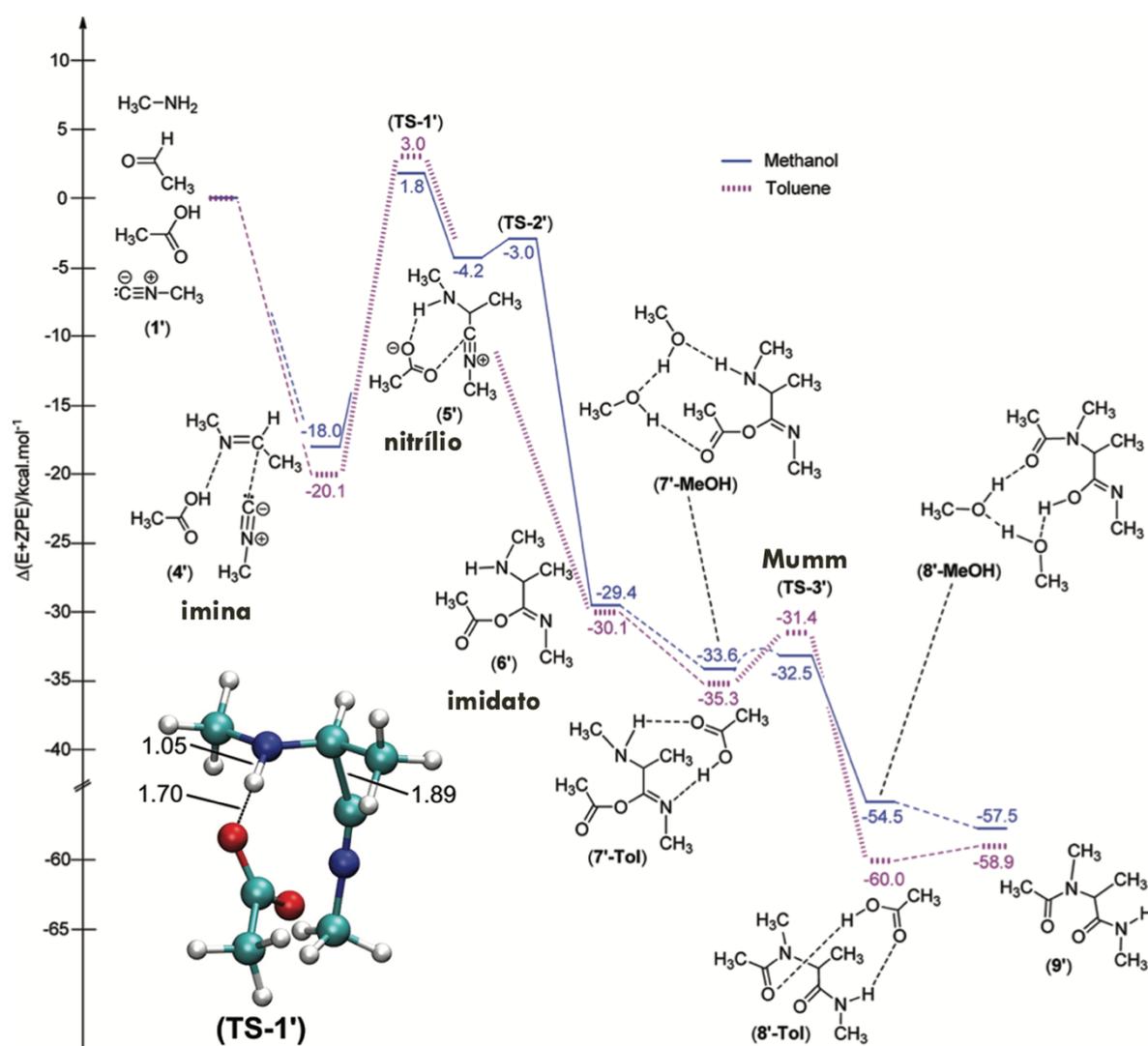


Figura 2.1. Perfil de energia para a reação de Ugi em metanol e tolueno calculado por Fleurat-Lessard e colaboradores. Figura adaptada da referência 73.

## 2.1.1 - Reações de Ugi Estereosseletivas

Reações de Ugi têm se apresentado como uma estratégia eficiente para a síntese *one-pot* de vários heterocíclicos. A maior limitação associada a esse método está situada no controle do curso estereoquímico destas reações, o que ainda continua sendo um desafio para a comunidade sintética. Justamente por isso, apenas recentemente, em 2018, foi reportado a primeira reação de Ugi enantiosseletiva, sendo considerado um grande marco científico (Figura 2.2).<sup>74</sup>

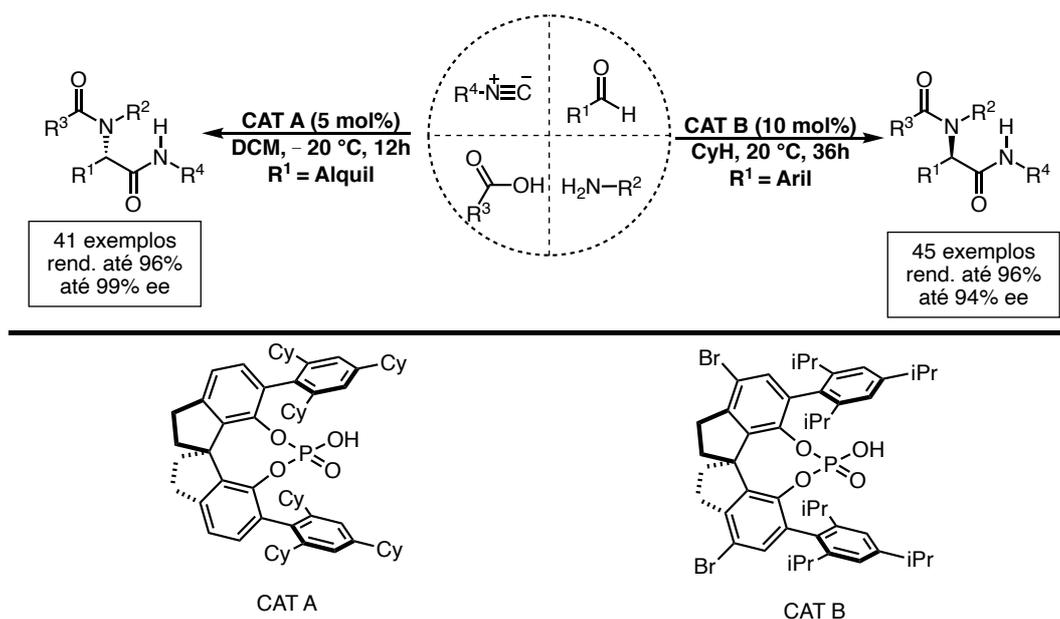


Figura 2.2. Primeira reação de Ugi enantiosseletiva.

Outro método para se alcançar estereosseletividade na formação do novo centro obtido é por meio do controle do substrato, quando em alguma porção dos reagentes existe a presença de um centro de quiralidade. Essa abordagem já foi muito explorada ao longo dos anos e, segundo a literatura, a estratégia que obteve maior sucesso na indução de assimetria é a partir do uso de amins quirais,<sup>75</sup> enquanto que ácidos, isocianetos e compostos carbonílicos resultam em baixa indução de quiralidade.

Ao longo dos anos, diferentes trabalhos usaram estruturas quirais bifuncionais como indutores de estereosseletividade em reações de Ugi 3-

componentes, porém apenas resultados de baixa diastereosseletividade foram observados.<sup>76</sup> Paralelamente, o surgimento e solidificação da organocatálise como campo de síntese assimétrica<sup>77</sup> abriu novas possibilidades na obtenção de substratos quirais, tornando-a uma ferramenta muito interessante para produção de moléculas, que podem ser empregadas em reações multicomponentes como materiais de partida.<sup>78</sup> Dentro deste contexto, os primeiros trabalhos publicados na área por Riguet<sup>79</sup> e Banfi<sup>80</sup> apresentaram propostas interessantes para obtenção diastereosseletiva de compostos *N*-heterocíclicos, contudo, em ambos os casos, apenas baixa a moderada estereosseletividade foi observada, demonstrando o potencial desta estratégia, que ainda há campo para ser explorada.

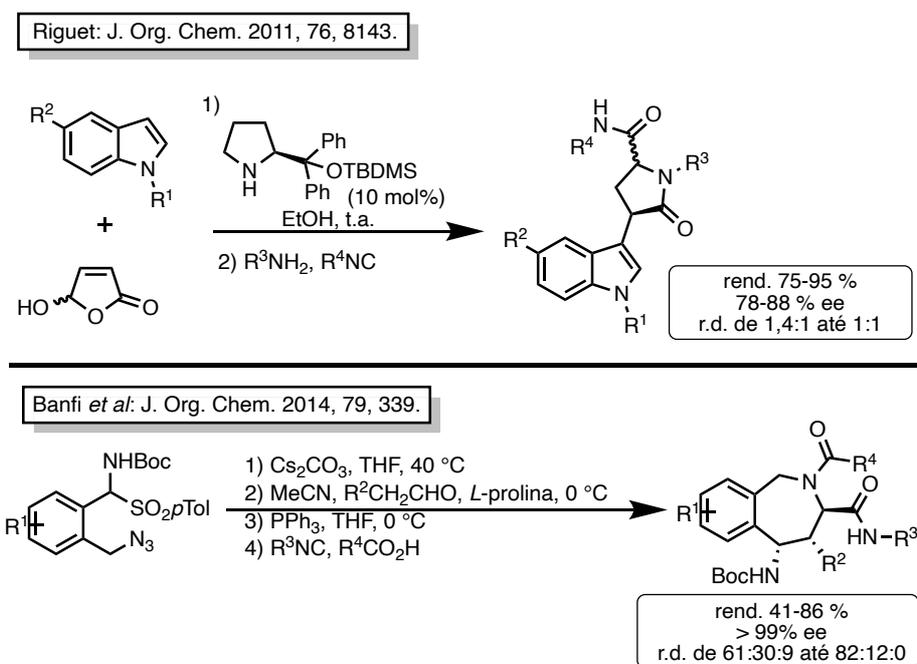
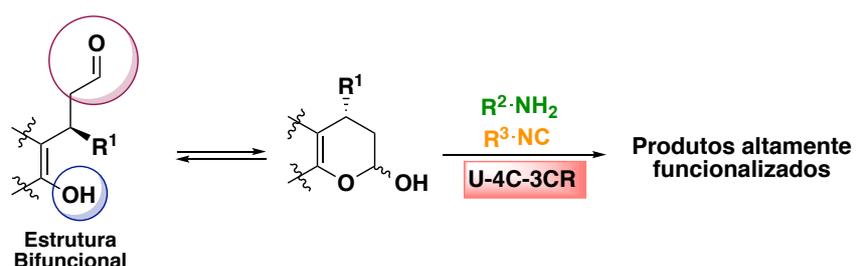


Figura 2.3. Reações diastereosseletiva de compostos *N*-heterocíclicos por Riguet e Banfi.

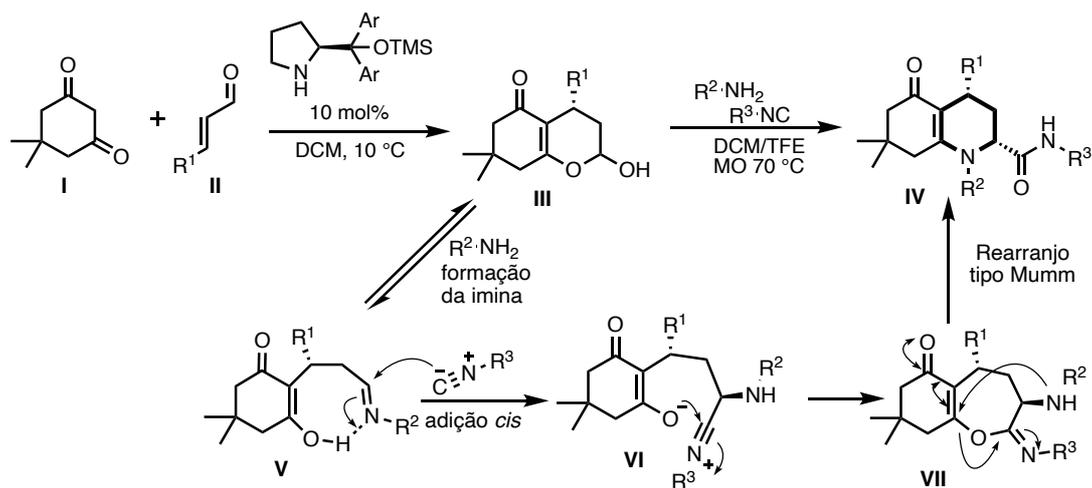
Mais recentemente, o grupo do professor Márcio W. Paixão empregou este tipo de abordagem para obtenção de produtos altamente funcionalizados de forma diastereosseletiva. A abordagem empregada consiste no uso de hemiacetais enantiomericamente enriquecidos, obtidos por meio de organocatálise assimétrica, como substratos em reações do tipo Ugi a fim de se

obter moléculas com elevada complexidade estrutural de forma estereosseletiva. Para isso, o hemiacetal age como uma estrutura bifuncional, atuando tanto como aldeído quanto como ácido na reação, o que classifica essa reação como uma reação tipo Ugi, sendo assim denominadas como reações de Ugi-4-Centros-3-Componentes (U-4C-3CR), conforme apresentado no Esquema 2.3.<sup>81</sup>



Esquema 2.3. Estratégia de variantes diastereosseletivas da reação de Ugi desenvolvida por Paixão e colaboradores.

Em 2015, Paixão e colaboradores<sup>81a</sup> reportaram a síntese de híbridos de produtos naturais empregando este tipo de método. A reação envolve uma adição de Michael assimétrica organocatalisada de compostos dicarbonílicos a aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, seguida por uma reação de Ugi com três componentes de quatro centros reacionais (Esquema 2.4).



Esquema 2.4. Estratégia de Paixão e colaboradores para reação de Ugi diastereosseletiva.

Nessa reação, o primeiro centro estereogênico é instalado na etapa de adição de Michael organocatalisada para formação hemiacetal **III**, em seguida ocorre a formação da imina que apresenta uma conformação rígida devido à presença de uma ligação de hidrogênio intramolecular. Essa rigidez diminui o número de graus de liberdade da molécula e, conseqüentemente, favorece o ataque apenas por uma das faces, ocorrendo uma adição *cis* do isocianeto à imina, resultando na formação do segundo centro estereogênico. Após a formação do anel de sete membros, ocorre um rearranjo do tipo Mumm para a formação do produto **IV**.

Neste trabalho, a síntese de núcleos hidroquinolinonas e piperidinacumarinas pode ser executada em poucas etapas reacionais com bons rendimentos e estereosseletividade (Figura 2.4). Durante os estudos, apesar de não ter sido realizado estudos mecanísticos teóricos e experimentais afim de se obter informações mais precisas e quantitativas, os autores observaram que ao se utilizar aminas mais impedidas, a reação apresentava maior estereosseletividade, sendo consistente com uma reação dependente do substrato e, de acordo com a alta seletividade facial da adição do isocianeto.

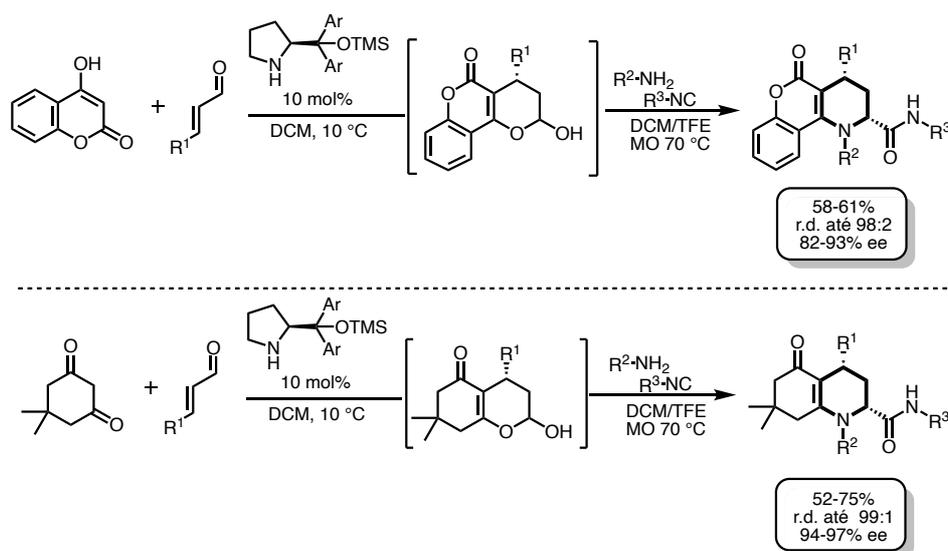


Figura 2.4. Heterocíclicos sintetizados empregando a reação de Ugi diastereosseletiva.

Em 2019, Paixão e colaboradores<sup>81b</sup> estenderam o escopo para a síntese de tetraidropiridinas utilizando a mesma estratégia. Neste trabalho, foi desenvolvida uma abordagem multicomponente que leva a uma nova classe de tetraidropiridinas pentassubstituídas de forma estereosseletiva, na qual a alta diastereosseletividade da reação de Ugi foi explicada por nós através de estudos teóricos por DFT. A variação dos componentes da reação do tipo Ugi permitiu a incorporação de porções de peptídeo, açúcar e esteroide para acessar derivados quiméricos (Figura 2.5).

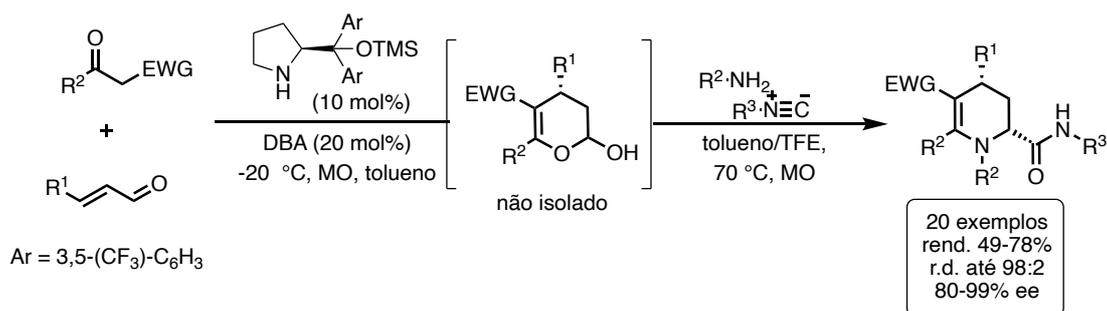


Figura 2.5. Síntese de tetraidropiridinas por Paixão e colaboradores utilizando a reação de Ugi diastereosseletiva.

Ainda com o objetivo de expandir a aplicação da metodologia, em 2021, Paixão e colaboradores<sup>81c</sup> notaram que ao substituir grupo aril por alquil (substituinte R<sup>1</sup>), curiosamente, havia uma mudança no caminho reacional que levava, neste caso, a formação majoritária de um núcleo ciclopentenil ao invés da tetraidropiridina, observada no trabalho anterior. Essa mudança de reatividade foi explicada por nós através de estudos teóricos por DFT. Neste trabalho, foi realizado um escopo amplo com variações nos componentes reacionais. Foram utilizadas uma grande variação de aminas, sendo possível o uso de aminas alquílicas, aromáticas e secundárias. Além disso, diferentes aldeídos e isocianetos foram empregados com altos rendimentos e seletividade, demonstrando a vasta aplicabilidade da metodologia. Por fim, também foi possível obter compostos complexos, incluindo peptidomiméticos e híbridos de produtos naturais em alta estereosseletividade e em rendimentos moderados a altos (Figura 2.6).

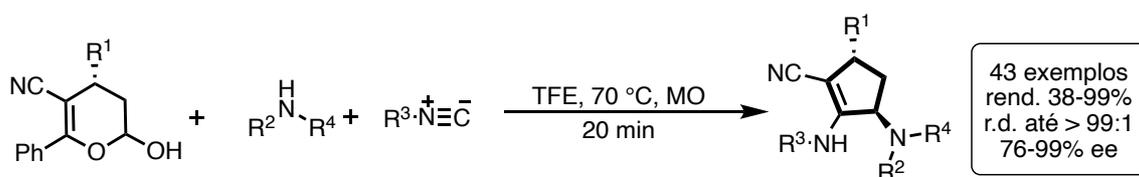
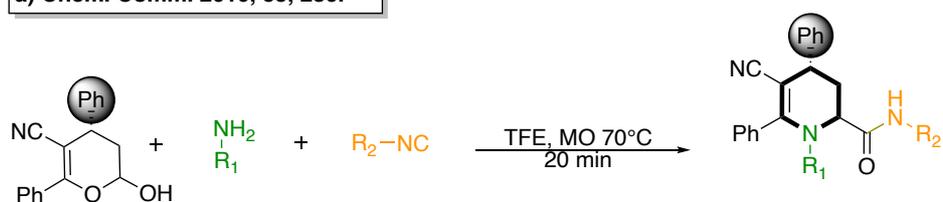


Figura 2.6. Síntese de ciclopentenos por Paixão e colaboradores utilizando a reação de Ugi diastereosseletiva.

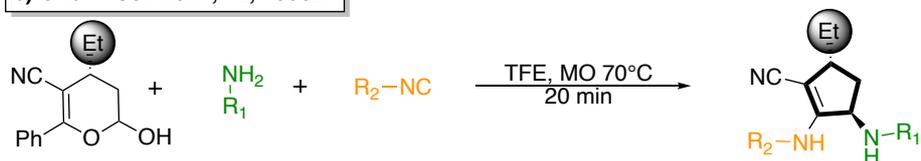
## 2.2 - Objetivos

Levando em consideração a necessidade de se desenvolver novas variantes estereosseletivas das reações de Ugi, e considerando a importância de compreender os aspectos moleculares que conferem seletividade a estes processos, esta parte do projeto teve como objetivo realizar uma abordagem mecanística teórico usando DFT de duas variantes da reação de Ugi desenvolvida por Paixão e colaboradores, para compreender tanto a diastereosseletividade da reação de Ugi quanto aos produtos formados em cada transformação (Esquema 2.5).

a) Chem. Comm. 2019, 55, 286.



b) Chem. Sci. 2021, 12, 15862.

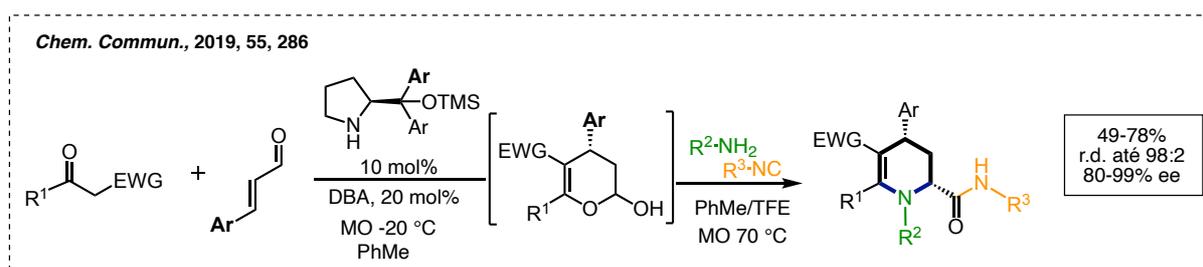


Esquema 2.5. Reações que foram realizadas as investigações do mecanismo por DFT.

## 2.3 - Resultados e Discussão

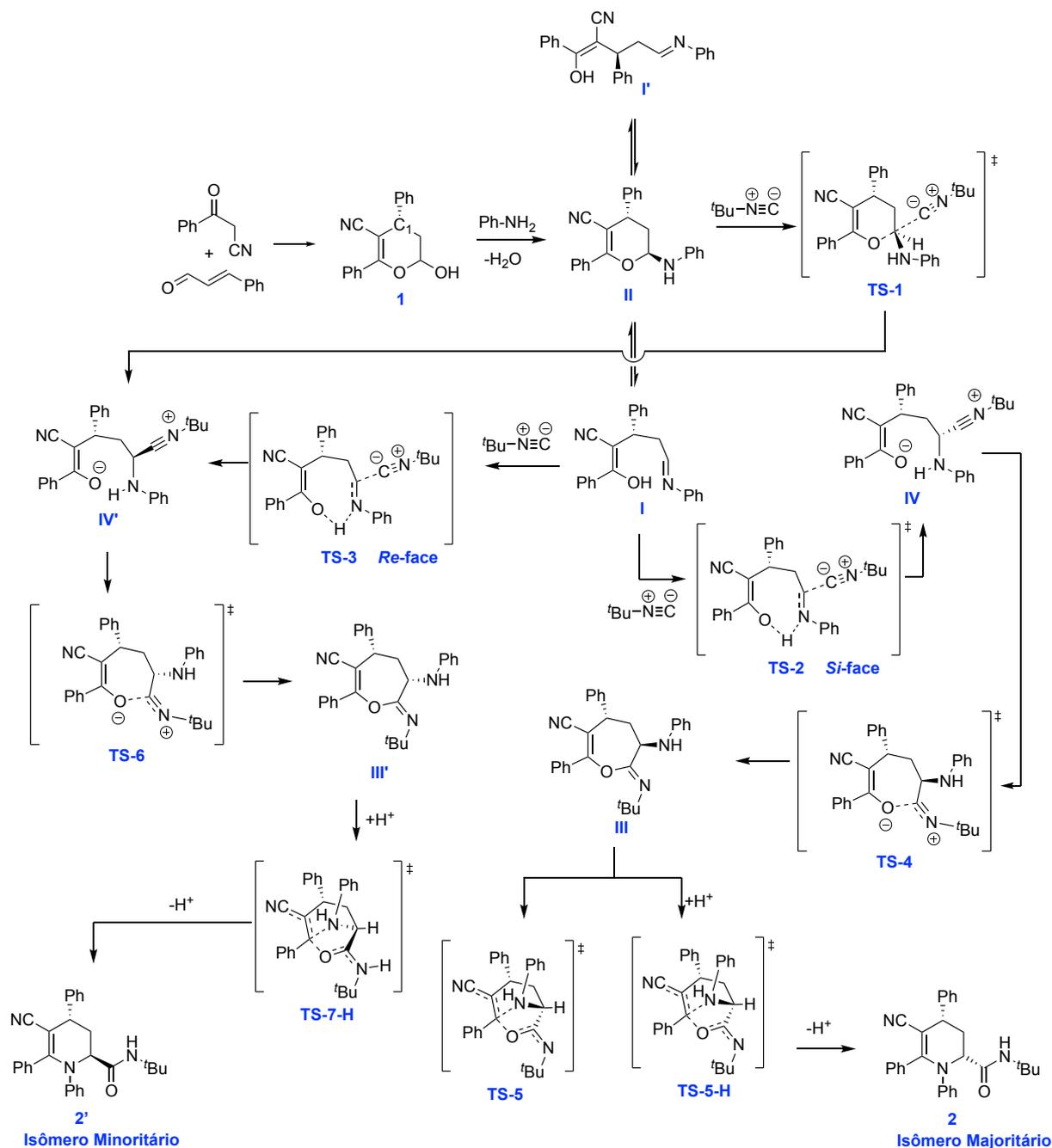
### 2.3.1 - Estudo mecanístico da variante intramolecular da reação de Ugi para síntese de tetraidropiridinas

O primeiro trabalho que foi proposto para realizar o estudo mecanístico da reação envolveu a síntese de tetraidropiridinas (Esquema 2.6).



Esquema 2.6. Reação I - síntese de tetraidropiridinas.

Assim, visando entender o mecanismo da Reação I, foi conduzida uma investigação teórica usando cálculos DFT, abordando as etapas elementares mais importantes, conforme detalhado no Esquema 2.7. Deve-se notar que o alto grau enantiodiscriminativo deste procedimento é bem estabelecido na literatura e está relacionado com a etapa de adição de Michael organocatalisada enantiosseletiva que controla a configuração no carbono C1 (Substituinte Ph). Por outro lado, a diastereosseletividade da reação está associada à reação multicomponente e sua alta seletividade, em princípio, não muito clara. As energias relativas e geometrias para intermediários e estados de transição foram calculados usando o Gaussian 09<sup>82</sup> usando ultrafinegrid em M06-2X/def2-tzvp/IEF-PCM e M062X/def2-tzvp/IEF-PCM//B3LYP/def2-svp/IEF-PCM. Alguns estados de transição não foram encontrados em ambos os casos. Para encontrar as estruturas de menor energia de cada espécie, foi realizada uma busca conformacional utilizando o método de Monte Carlo (MCM) implementado no Macromodel (Version 9.9).<sup>83</sup>



Esquema 2.7. Etapas elementares do mecanismo da Reação I para obtenção de tetraidropiridinas de forma diastereosseletiva.

Ao analisar os resultados, começando do hemiacetal **1**, a adição da anilina pode levar à formação das espécies **I** (imina), e **II** (hemiaminal). Após cálculos de energia e buscas conformacionais de ambas as estruturas, verificou-se que o hemiaminal **II** ( $-2,4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) apresenta menor energia do que a imina **I** ( $3,4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). É importante ressaltar que a imina **I** apresenta várias

conformações e que a conformação de **I** apresentou uma clara preferência em energia comparada com sua forma acíclica **I'** (8,1 kcal mol<sup>-1</sup>), devido a presença de uma ligação de hidrogênio nessa conformação (O---H---N). Esses resultados foram baseados em uma busca conformacional extensiva, como pode-se observar na Tabela 2.1.

Tabela 2.1. Energias de diferentes conformeros para o intermediário **I**.

<i>Estrutura</i>	$\Delta E_{ele}$	Correção ZPE	$\Delta E_{ele} + ZPE$	$\Delta \Delta E_{ele} (kcalmol^{-1})$
<b>A (I)</b>	<b>-1111,266442</b>	0,381802	-1110,8846	0,0
<b>B (I')</b>	<b>-1111,255607</b>	0,381488	-1110,8741	6,6
<b>C</b>	-1111,252058	0,381735	-1110,8703	9,0
<b>D</b>	-1111,251581	0,38204	-1110,8695	9,5
<b>E</b>	-1111,252695	0,381827	-1110,8709	8,6
<b>F</b>	-1111,257135	0,381705	-1110,8754	5,8
<b>G</b>	-1111,266171	0,381883	-1110,8843	0,2
<b>H</b>	-1111,256225	0,381218	-1110,875	6,0
<b>I</b>	-1111,255845	0,381901	-1110,8739	6,7
<b>J</b>	-1111,254184	0,382027	-1110,8722	7,8
<b>K</b>	-1111,252682	0,381841	-1110,8708	8,7
<b>L</b>	-1111,252941	0,382134	-1110,8708	8,7
<b>M</b>	-1111,252621	0,38226	-1110,8704	9,0
<b>N</b>	-1111,253105	0,381672	-1110,8714	8,3
<b>O</b>	-1111,262177	0,381916	-1110,8803	2,7
<b>P</b>	-1111,257719	0,381606	-1110,8761	5,4
<b>Q</b>	-1111,254855	0,381521	-1110,8733	7,1
<b>R</b>	-1111,25557	0,381478	-1110,8741	6,6
<b>S</b>	-1111,254855	0,381522	-1110,8733	7,1
<b>T</b>	-1111,255164	0,381541	-1110,8736	6,9
<b>U</b>	-1111,255508	0,381488	-1110,874	6,7
<b>V</b>	-111,25071	0,381681	-1110,869	9,8
<b>W</b>	-1111,253391	0,381863	-1110,8715	8,2
<b>X</b>	-1111,253665	0,381612	-1110,8721	7,9

Assim, avaliou-se um mecanismo que poderia passar pelo hemiaminal **II** ou pela imina **I**. O hemiaminal pode sofrer um ataque do isocianeto por um mecanismo S<sub>N</sub>2 levando ao diastereoisômero minoritário da

reação. O estado de transição encontrado foi o **TS-1**, que apresentou alta energia ( $35,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Porém, um mecanismo passando pela imina **I** pode levar a formação de ambos os diastereoisômeros por ataque do isocianeto pelas faces *Re* ou *Si* da imina **I** através de **TS-2** ( $25,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) e **TS-3** ( $28,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), respectivamente (Figura 2.7). **TS-2** e **TS-3** apresentaram energias muito menores do que **TS-1** e, assim, o mecanismo via o hemiaminal foi descartado.

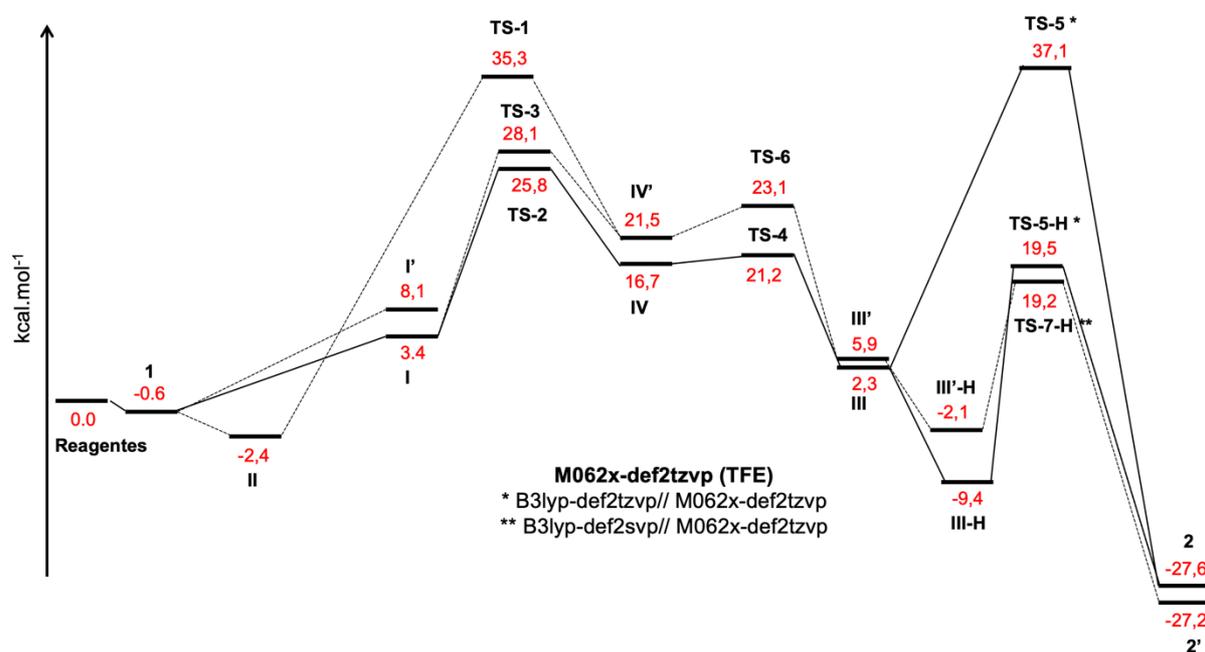


Figura 2.7. Perfil energético em  $\text{kcal mol}^{-1}$  da Reação I para obtenção de tetraidropiridinas de forma diastereosseletiva.

Ao observar os IRCs dos estados de transição **TS-2** e **TS-3**, percebe-se que a reação prossegue por um mecanismo concertado assíncrono iniciado por uma troca de próton do enol para ativar a imina (representado como **i** na Figura 2.8), seguida pela adição de isocianeto. Na Figura 2.8 está representado o IRC do **TS-2**.

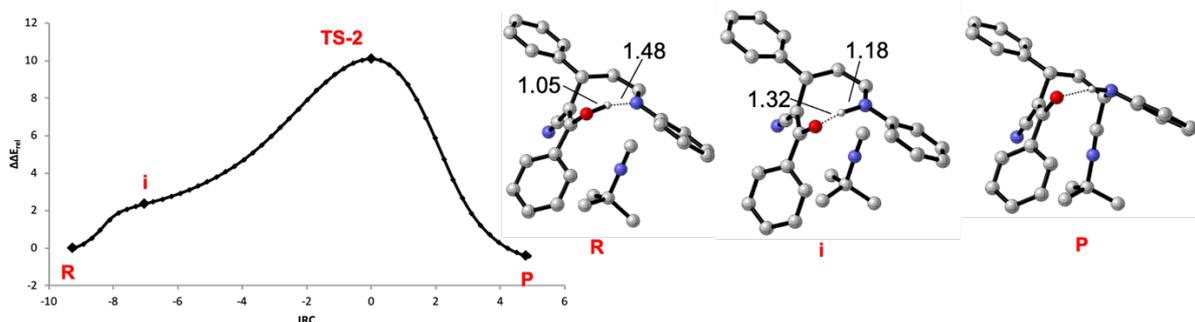
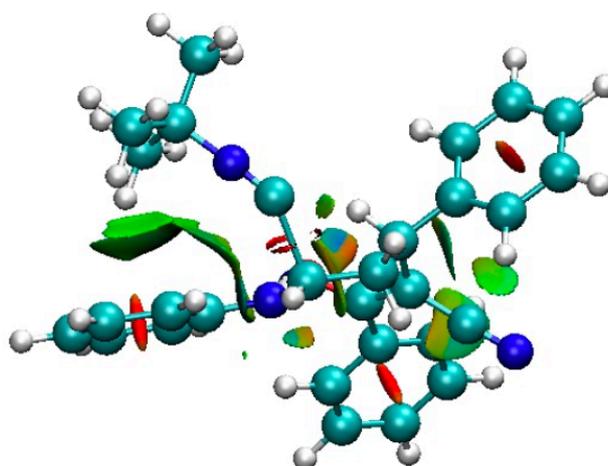
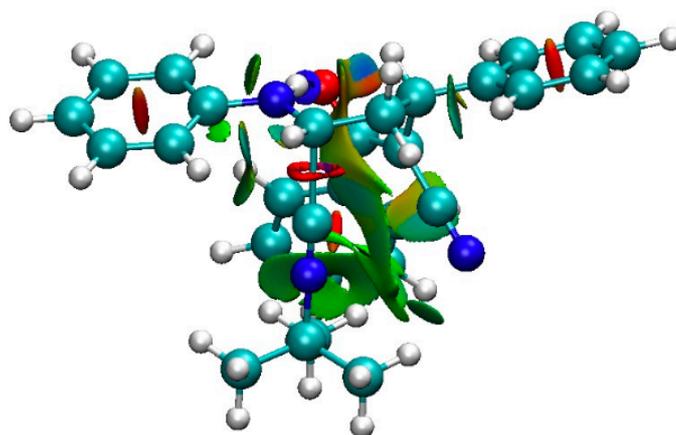


Figura 2.8. IRC do estado de transição TS-2.

Comparando os estados de transição TS-2 e TS-3, observa-se uma preferência energética de 2,5 kcal mol<sup>-1</sup> em favor de TS-2, que leva ao produto majoritário. Para tentar entender a razão pela qual TS-2 apresenta menor energia do que TS-3, uma análise de interações não covalentes foi realizada para os dois estados de transição. Essas interações foram realizadas com os programas NCI plot 3.0<sup>84</sup> e VMD<sup>85</sup> (Figura 2.9). Ao analisar as superfícies de interação, percebe-se que o TS-2 apresenta muito mais interações atrativas (superfícies em verde) comparada com TS-3. A menor energia de TS-2 pode ser explicada, principalmente, pelas forças de dispersão atrativas dos sistemas- $\pi$  do enol e isocianeto.



**TS-3**



**TS-2**

Figura 2.9. Análise de NCI para as estruturas **TS-2** e **TS-3**. Superfícies em verdes representam interações atrativas e superfícies em vermelho representam interações repulsivas.

Posteriormente, os  $\alpha$ -adutos **III/ III'** são prontamente formados a partir do ataque do enolato ao íon nitrílio em **IV/ IV'** através de **TS-4** (21,2 kcal mol<sup>-1</sup>) e **TS-6** (23,1 kcal mol<sup>-1</sup>). A última etapa consiste no rearranjo tipo Mumm, o qual foi avaliado primeiramente sem uso de próton, passando por **TS-5**, com uma energia muito alta (37,1 kcal mol<sup>-1</sup>). Visto isso, avaliou-se também essa etapa de forma protonada através de **TS-5-H** (19,5 kcal mol<sup>-1</sup>) e **TS-7-H**

(19,2 kcal mol<sup>-1</sup>), conferindo energias muito menores, sendo mais passíveis de ocorrer. As estruturas dos estados de transição estão representadas na Figura 2.10.

Ao comparar as energias de **TS-5-H** e **TS-7-H**, observa-se uma ligeira preferência (0,3 kcal mol<sup>-1</sup>) para o **TS-7-H**, que leva ao produto **2'** (minoritário).

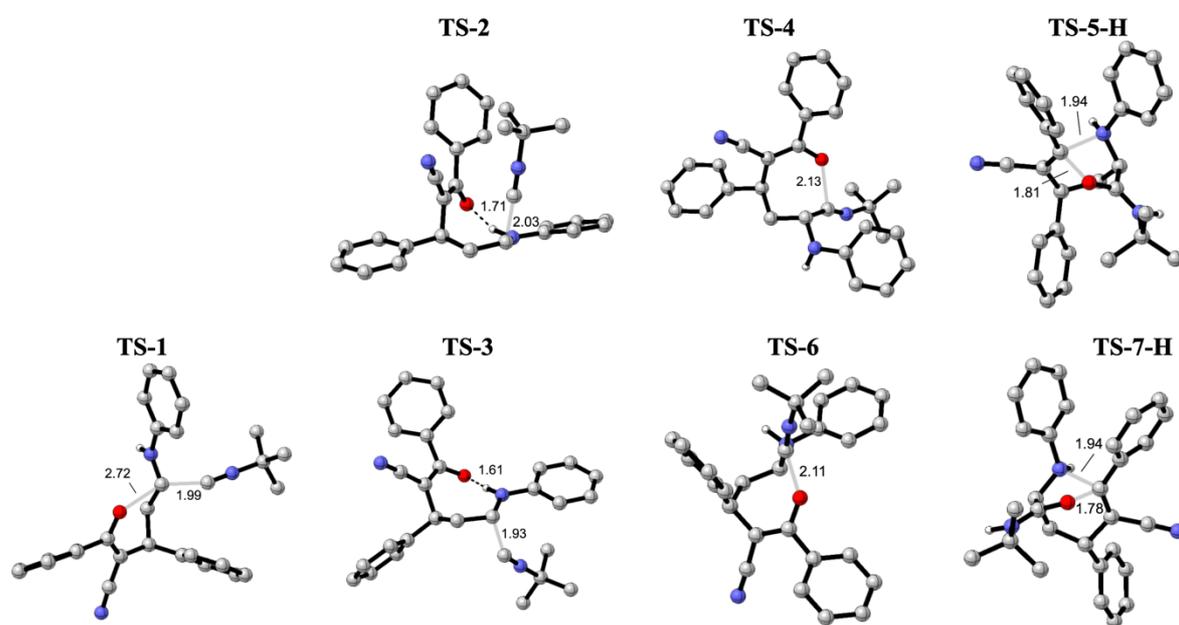


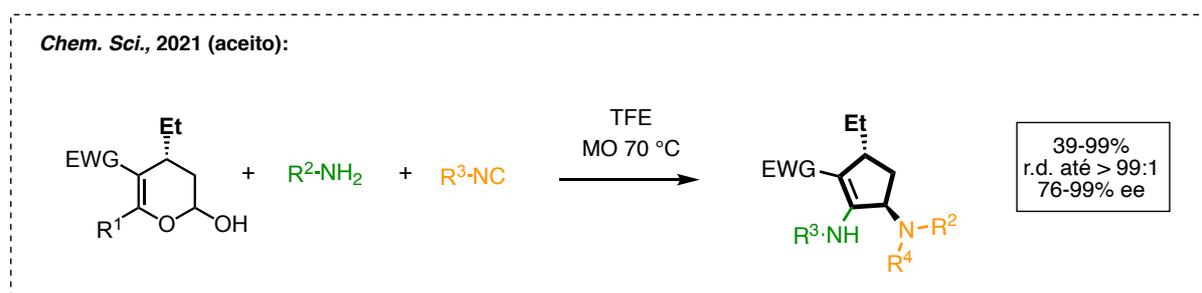
Figura 2.10. Estruturas de estado de transição para o mecanismo da Reação I.

Nesse caso, em contraste com a visão mecanística clássica da reação Ugi, envolvendo uma sequência de reações de equilíbrio antes de terminar com o rearranjo Mumm irreversível e formar o produto termodinâmico, no nosso caso a estereoquímica é definida antes deste evento. Este cenário é ainda mais evidente analisando as energias dos intermediários **III/III'** e produtos **2/2'**, em que ambos os pares mostraram essencialmente a mesma energia, com uma ligeira preferência em energia para o caminho do diastereoisômero minoritário, descartando um cenário de controle termodinâmico. Assumindo um controle cinético, a diastereoseletividade pode ser determinada pela diferença de

energia entre **TS-2** e **TS-3** ( $\Delta\Delta G = 2,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), proporcionando uma diastereoseletividade teórica de 97:3 após análise de Boltzmann a 70°C, em excelente acordo com os resultados experimentais (d.r. 95:5).

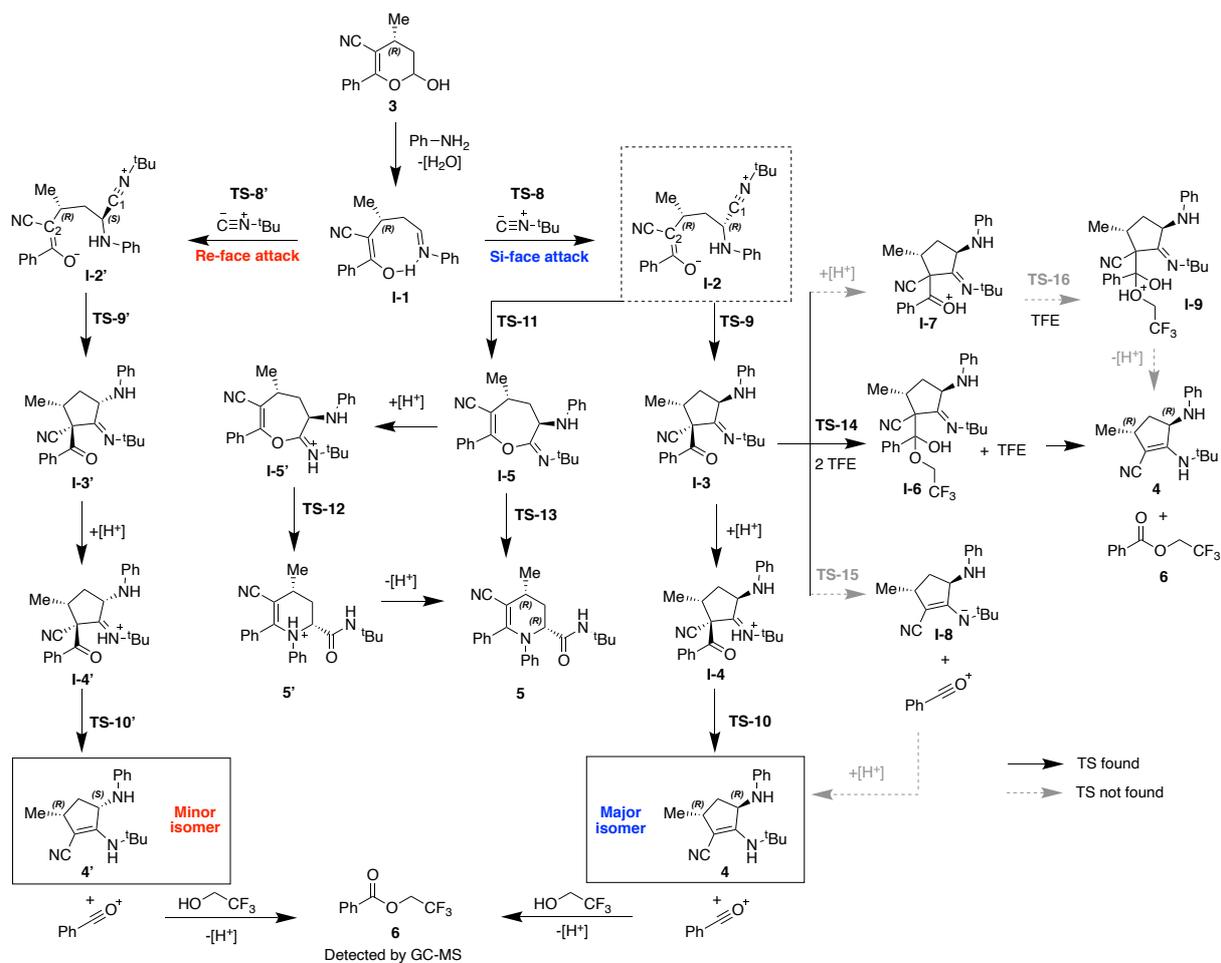
### 2.3.2 - Estudo mecanístico da variante intramolecular da reação de Ugi para síntese de ciclopentenos

Após a finalização do estudo realizado para a Reação I, iniciamos a investigação do segundo sistema reacional, que apesar de ser muito similar ao anterior, obteve-se como produto um núcleo diferente (ciclopenteno) (Esquema 2.8).



Esquema 2.8. Reação II - síntese de ciclopentenos.

Assim, para entender a formação desse núcleo não esperado, estudos computacionais foram iniciados a fim de investigar o perfil de energia da reação. As energias relativas e geometrias para os intermediários e estados de transição foram calculadas em B3LYP-D3/def2-tzvp/IEF-PCM. No Esquema 2.9 é mostrado o resumo de todos os intermediários e estados de transição investigados, enquanto na Figura 2.11 está representado o perfil energético da reação.



Esquema 2.9. Etapas elementares do mecanismo para obtenção de ciclopentenos (Reação II) avaliadas por DFT.

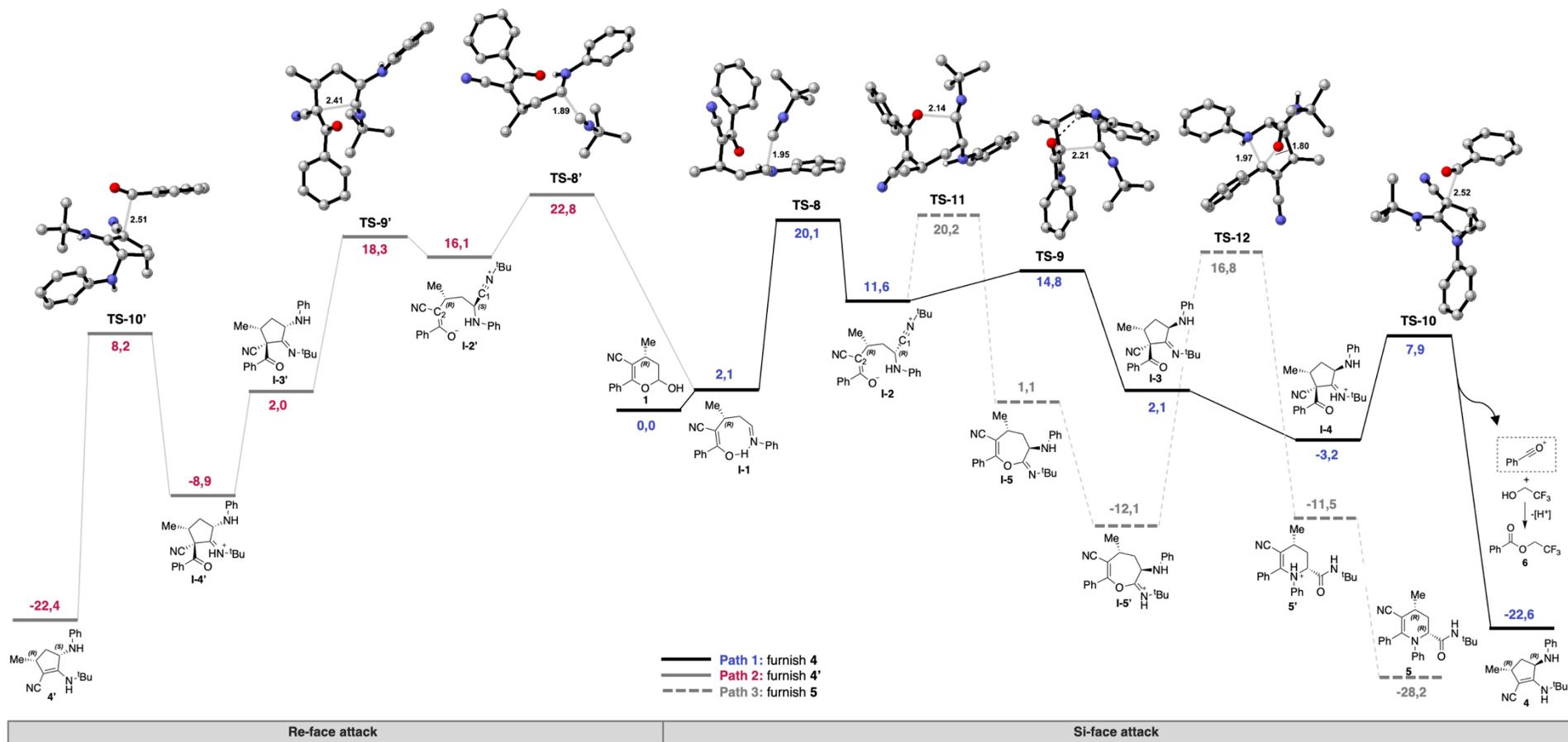


Figura 2.11. Perfil energético em kcal mol<sup>-1</sup> da Razão II calculadas em B3LYP-D3/def2-tzvp/IEF-PCM.

Seguindo um mecanismo semelhante à reação anterior, analisamos a reação multicomponente para entender a estereosseletividade e o motivo pelo qual neste caso ocorreu a formação de outro núcleo. Assim, partindo-se do derivado hemiacetal **2**, a adição da anilina leva à formação da espécie **I-1**, que pode apresentar várias conformações. Ao realizar uma busca conformacional de **I-1** e cálculo das energias dos confôrmeros encontrados, notou-se uma clara preferência energética para o intermediário cíclico **I-1 (A)** com relação ao intermediário acíclico **B** (Figura 2.12).

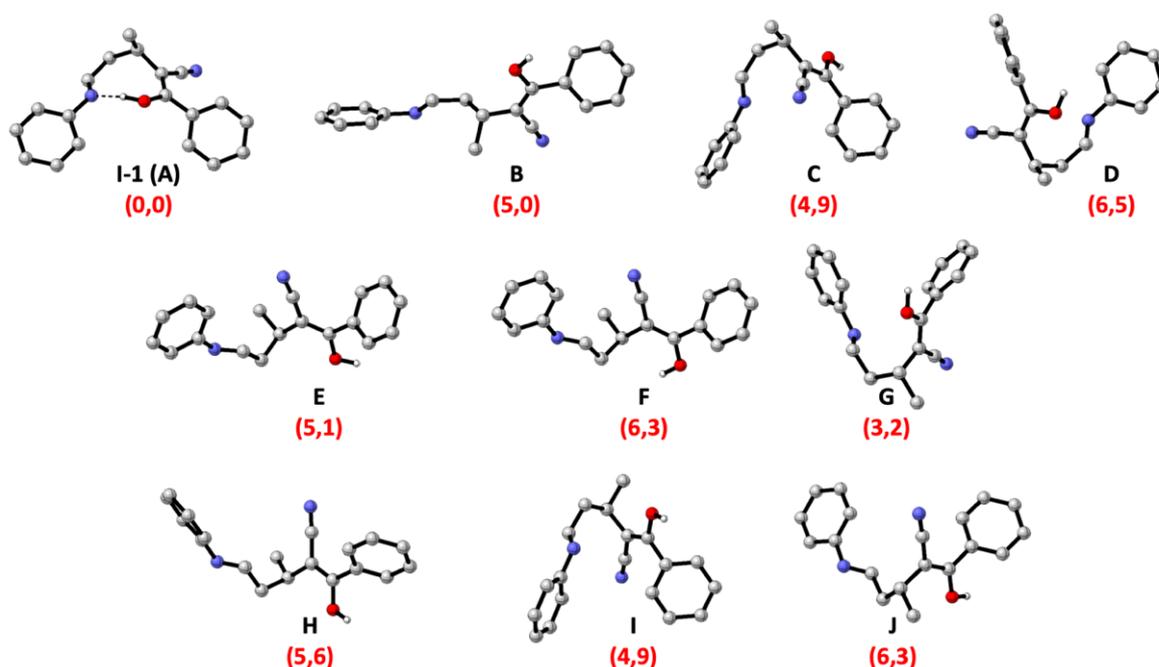


Figura 2.12. Estruturas e energias livres de Gibbs relativas em kcal mol<sup>-1</sup> para os confôrmeros de **I-1**.

Assim, como no outro caso (Reação I), esse confôrmero é a chave para entender a diastereosseletividade obtida experimentalmente. O isocianeto pode se aproximar através da face *Re* ou *Si* da imina, mas tem uma clara preferência pela face *Si* via **TS-8** que leva à formação do diastereoisômero favorecido, apresentando energia mais baixa do que **TS-8'**. A ligação de hidrogênio ativa a imina para o ataque do isocianeto em ambos os estados de

transição, porém, a energia reduzida de **TS-8** vem de estabilização advinda de interação não covalente que apenas a aproximação *Si* fornece, conforme revelado pela análise de NCI (Figura 2.13). Os **TS-9** e **TS-9'** levam aos produtos experimentais **4** (majoritário) e **4'** (minoritário), enquanto o **TS-11** é o possível estado de transição competitivo que forneceria o produto **5**, observado na reação anterior. De acordo com os resultados obtidos, tem-se que **TS-8** é 2,7 kcal mol<sup>-1</sup> menor em energia comparado com **TS-8'**, dando uma diastereosseletividade teórica de 98:2 (70°C) em favor do diastereoisômero principal, em excelente acordo com os resultados experimentais.

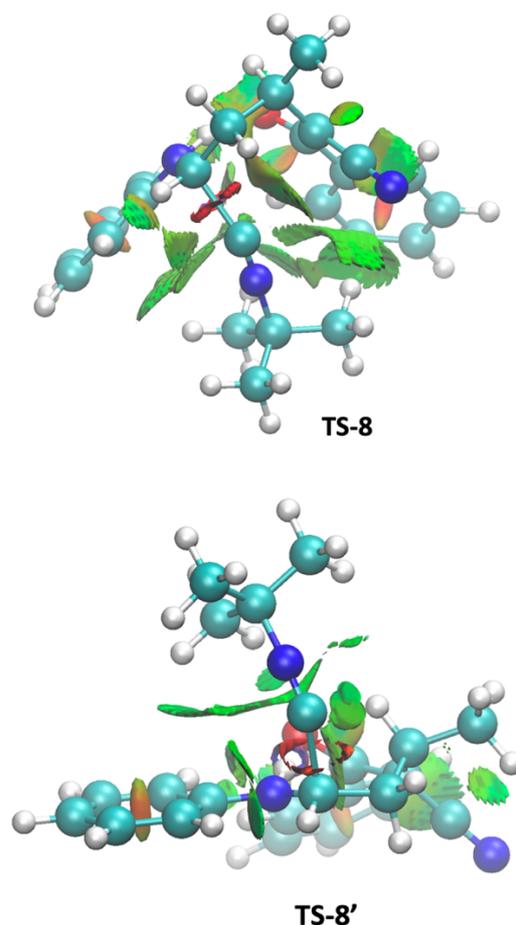


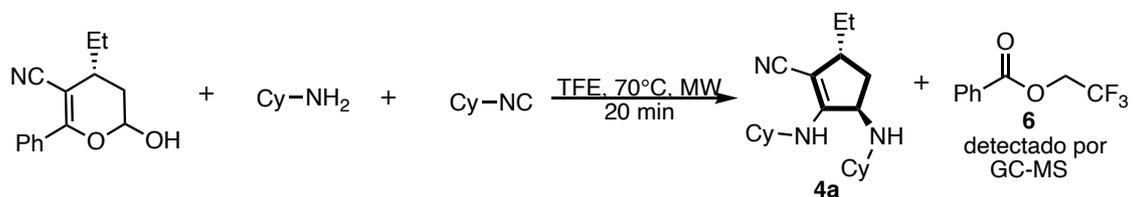
Figura 2.13. Análise de NCI para os estados de transição **TS-8** e **TS-8'**. Superfícies em verdes representam interações atrativas e superfícies em vermelho representam interações repulsivas.

Em seguida, o aspecto mais intrigante desta transformação foi a ciclização inesperada para fornecer o núcleo ciclopentenil **4**. Após a formação do intermediário **I-2**, esperava-se que o oxigênio atacasse o carbono eletrofílico (C1) do íon nitrílio via **TS-11**, resultando no produto **5**. No entanto, o ataque do enolato pelo carbono  $\alpha$ -cetônico (C2) via **TS-9** ou **TS-9'** ( $\Delta\Delta G^\ddagger = 3,2$  e  $2,1$  kcal mol<sup>-1</sup>) apresenta energia muito menor em comparação com **TS-11** ( $\Delta\Delta G^\ddagger = 8,1$  kcal mol<sup>-1</sup>), corroborando a formação experimental exclusiva do núcleo ciclopentenil.

A origem desta diferença de energia está provavelmente associada à ligação de hidrogênio intramolecular estabilizadora que **TS-9** apresenta (N-H --- O = C, 2,06 Å). Analisando os ataques competitivos do enolato pelo carbono  $\alpha$ -cetônico (C2) via **TS-9** ou **TS-9'**, ambos têm geometrias semelhantes, exceto para a disposição do grupo NH-Ph. O arranjo axial na conformação de **TS-9** aproxima os átomos envolvidos na referida ligação de hidrogênio, sendo forte o suficiente para superar a repulsão exercida pelo grupo NH-Ph. **TS-9** é 3,5 kcal mol<sup>-1</sup> mais estável do que **TS-9'**, que tem substituinte NH-Ph em uma posição pseudo-equatorial. Este estado de transição do enolato compacto é muito suscetível a variações energéticas devido a substituições e conformações. Provavelmente por razões estéricas, o **TS-11** menos impedido é preferido em relação ao **TS-9** ao usar o substituinte -Ph ligeiramente mais volumoso na posição R1, justificando a reatividade relatada neste trabalho em comparação com a Reação I estudada anteriormente.

Uma vez que o intermediário **I-3** é formado, a protonação da imina favorece a clivagem do acil imínio passando por **TS-10** ( $\Delta\Delta G^\ddagger = 10,8$  kcal mol<sup>-1</sup>) para fornecer o produto **4** e o íon acílio. Esta etapa está de acordo com observações experimentais, no qual é identificada por GC-MS a espécie **6** (Esquema 2.10), que pode ser formada pela adição de uma espécie nucleofílica, no caso o TFE, ao íon acílio. Outros mecanismos para esta etapa também foram

avaliados, como o mecanismo de transferência de acila envolvendo o ataque nucleofílico de TFE, bem como as vias não sem a presença de próton. Entretanto todas elas apresentaram barreiras de energia muito maiores.



Esquema 2.10. Identificação por GC-MS da formação da espécie **6**.

A fim de verificar a confiabilidade desses resultados computacionais, calculamos as energias das estruturas e estados de transição em diferentes níveis da teoria. Na Tabela 2.2 são representadas as energias relativas e as barreiras para todos os níveis de teoria investigados. Os funcionais WB97XD e M06-2X são os que estão mais próximos em energia comparado com o B3LYP-D3, sendo eles muito bem documentados na literatura como apropriados para descrever a termodinâmica dos mecanismos de reação. As barreiras de energia da reação para todos os níveis teóricos empregados são semelhantes e consistentes com a preferência por **TS-9** (que leva ao produto **4**, obtido experimentalmente) em comparação com **TS-11** (que leva a **5**, não observado experimentalmente) e em favor ao diastereoisômero majoritário (**TS-8** menor em energia do que **TS-8'**), exceto para o B3PW91 (sem dispersão empírica), que prediz a diastereosseletividade oposta.

Tabela 2.2. Energias livres de Gibbs relativas em kcal mol<sup>-1</sup> das estruturas em diferentes níveis da teoria. Valores em [] representam barreiras energéticas.

	<b>B3LYP-D3</b>	<b>B97D3</b>	<b>B3PW91</b>	<b>WB97XD</b>	<b>M062X</b>
	<b>def2-TZVP</b>	<b>def2-TZVP</b>	<b>def2-TZVP</b>	<b>def2-TZVP</b>	<b>def2-TZVP</b>
<b>3</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>I-1</b>	2,1	-1,4	8,4	5,4	7,0
<b>TS-8</b>	20,1 [18,0]	13,5 [14,9]	37,5 [29,1]	22,6 [17,2]	26,8 [19,8]
<b>TS-8'</b>	22,8 [20,7]	16,7 [18,1]	34,6 [26,2]	26,0 [20,6]	30,1 [23,1]
<b>I-2</b>	11,7	5,5	27,4	11,6	16,9
<b>I-2'</b>	16,2	11,2	23,8	16,7	21,6
<b>TS-9</b>	14,9 [3,2]	6,2 [0,7]	29,4 [2,0]	15,7 [4,1]	21,5 [4,6]
<b>TS-9'</b>	18,3 [2,1]	10,8 [-0,4]	28,7 [4,9]	19,2 [2,5]	24,2 [2,6]
<b>I-3</b>	2,1	-2,7	15,6	-4,2	3,4
<b>I-3'</b>	2,0	-2,3	10,1	-3,9	3,1
<b>I-4</b>	-3,1	-9,8	6,7	-8,9	-1,1
<b>I-4'</b>	-8,8	-13,7	-5,1	-14,9	-7,4
<b>TS-10</b>	8,0 [11,1]	-1,9 [7,9]	19,6 [12,9]	9,9 [18,8]	17,8 [18,9]
<b>TS-10'</b>	8,3 [17,1]	-2,5 [11,2]	14,2 [19,3]	8,3 [23,2]	15,7 [23,1]
<b>4</b>	-22,5	-25,9	-11,9	-26,6	-18,6
<b>4'</b>	-22,3	-25,4	-13,0	-26,5	-18,7
<b>TS-11</b>	20,2 [8,5]	13,5 [8,0]	33,8 [6,4]	21,4 [9,8]	26,8 [9,9]
<b>I-5</b>	1,1	-2,4	8,3	-1,8	2,0
<b>I-5'</b>	-12,1	-15,6	-9,2	-15,5	-11,4
<b>TS-12</b>	16,8 [28,9]	6,6 [22,2]	24,7 [33,9]	15,9 [31,4]	21,4 [32,8]
<b>TS-13</b>	36,5 [35,4]	28,7 [31,1]	46,2 [37,9]	31,9 [33,7]	37,2 [35,2]
<b>5'</b>	-11,5	-17,5	-4,1	-16	-10,5
<b>5</b>	-28,2	-32,6	-19,2	-33,6	-26,7
<b>TS-7</b>	46,9 [44,8]	40,6 [43,3]	76,9 [61,3]	46,5 [50,7]	53,6 [50,2]
<b>I-6</b>	13,4	13,6	32,0	4,0	9,5

## 2.4 - Conclusão

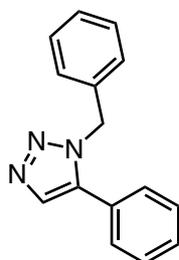
Nesta parte do trabalho foi possível investigar o mecanismo de duas reações variantes de Ugi diastereosseletivas desenvolvida pelo professor Marcio W. Paixão. Tanto na Reação I ou II, a diastereosseletividade está associada ao ataque do isocianeto (que pode ser pela face *Re* ou *Si*), em ambos os casos a face de ataque preferencial (**TS-2** e **TS-8**) foi explicada por interações não covalentes. A Reação II apresentou um produto ciclopentadieno não esperado que foi justificado pela menor energia dos estados de transição (**TS-9** e **TS-9'**) comparado com o estado de transição competitivo **TS-11** que leva ao outro heterocíclico **5**. A diferença de reatividade entre os substratos com substituição  $R1 = Ph$  que leva ao núcleo tetraidropiridina e  $R1 = Me$  que leva ao núcleo ciclopentadieno, ocorre provavelmente por razões estéricas, o **TS-11** menos impedido é preferido em relação ao **TS-9** ao usar o substituinte -Ph ligeiramente mais volumoso.

### 3 - Procedimento Experimental

#### 3.1 - Materiais e Métodos

As pesagens foram realizadas em balança analítica eletrônica marca Mettler Toledo, modelo MS204S. Os solventes foram tratados quando necessário de acordo com a literatura.<sup>lxxxvi</sup> Os reagentes, quando não sintetizados, foram obtidos comercialmente através das empresas fornecedoras: Sigma-Aldrich, Merck, Fluka, Acros etc. As reações foram acompanhadas por análises de cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de alumínio Merck DC Kieselgel 60 (230-400 mesh), revestidas com sílica tratada fluorescente e reveladas sob luz UV (254 nm) e/ou em permanganato de potássio. As purificações dos produtos foram realizadas por técnicas usuais como cromatografia em coluna utilizando sílica gel 60, 230-400 mesh ASTM Merck e sílica gel 60 Å, 70-230 mesh Aldrich Co. Os solventes orgânicos foram evaporados em rotaevaporador à pressão reduzida marca Büchi. Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) e RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz) foram obtidos em espectrômetro marca Bruker Advance 400, empregando CDCl<sub>3</sub> como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência, sendo os deslocamentos químicos dados em ppm e as constantes de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz). Abreviações utilizadas para anotar a multiplicidade dos sinais: s – singlete; d – duplete; t – tripleto; q – quadruplete; dd – duplo duplete, dt – duplo tripleto; ddd – duplo duplo duplete; m – multiplete. As absorções foram expressas em número de onda (cm<sup>-1</sup>). O programa ChemBioDraw Ultra® 12.0 foi utilizado para desenhar as estruturas das moléculas e para gerar seus nomes, a fim de se criar um padrão para a nomenclatura utilizada.

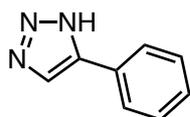
### 3.2 - Protocolo geral para síntese de triazol a partir da benzil azida



**1-benzil-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (3).**<sup>19</sup> Em um balão de fundo redondo solubilizou-se a  $\beta$ -nitro-olefina **1** (224 mg, 1,50 mmol, 1,0 equiv.) e a benzil azida **2** (240 mg, 1,80 mmol, 1,2 equiv.) em DMSO anidro (1,5 mL). A mistura reacional foi aquecida a 110°C, sob agitação, por 24 horas. Ao término da reação adicionou-se acetato de etila (10 mL) e lavou-se com água (2 x 5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotativo. A purificação por cromatografia em sílica gel *flash* (20% AcOEt/hexano) forneceu o triazol **3** (44,8 mg, 0,19 mmol, 78%) como um sólido amarelo. **Rf** 0,18 (20% AcOEt/hexano). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,73 (s, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 7,29 – 7,23 (m, 5H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 5,54 (s, 2H).

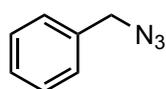
### 3.3 - Protocolo geral para síntese de NH-triazol a partir da azida de sódio

**CUIDADO:** *Os experimentos envolvendo NaN<sub>3</sub> foram realizados sob um exaustor, em capela bem ventilada e com a proteção de vidro.*

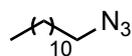


**5-fenil-1H-1,2,3-triazol (12).**<sup>23</sup> Em um balão aberto de fundo redondo solubilizou-se a  $\beta$ -nitro-olefina **1** (50,0 mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv.) e a azida de sódio **11** (33,0 mg, 0,50 mmol, 1,5 equiv.) em DMF (3,4 mL) e, em seguida, adicionou-se com cuidado o ácido *p*-toluenossulfônico (32,0 mg, 0,17 mmol, 0,5 equiv.). A mistura reacional foi aquecida a 60 °C, sob agitação, por 1 hora. Ao término da reação adicionou-se acetato de etila (5 mL)

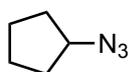
e lavou-se com água (2 x 2 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotativo. A purificação por cromatografia em sílica *flash* (20% AcOEt/hexano) forneceu o triazol **12** como um sólido amarelado. **Rf** 0,13 (20% AcOEt/hexano). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,0 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,96 – 7,78 (m, 2H), 7,57 – 7,23 (m, 4H).



**Benzil azida (2).**<sup>23</sup> Em uma solução de azida de sódio (1,1 g, 16,5 mmol, 1,1 equiv.) e DMSO (30 mL) foi adicionado o brometo de benzila (2,6 g, 15 mmol, 1,0 equiv.), gota a gota, sob agitação, a temperatura ambiente. Após 5 horas, a reação foi finalizada adicionando água (120 mL) e extraída com éter etílico (3 x 60 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotativo. A azida **2** (1,5 g, 11,4 mmol, 84%) foi obtida como um óleo incolor sem prévia purificação. **Rf** 0,66 (5% AcOEt/hexano). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (d, *J* = 44,6 Hz, 5H), 4,35 (s, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135,4, 128,9, 128,4, 128,3, 54,9.

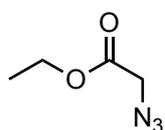


**Dodecil azida (27).**<sup>23</sup> Mesmo procedimento descrito para benzil azida (**2**). Obtida como um óleo incolor sem prévia purificação (0,73 g, 3,46 mmol, 86%). **Rf** 0,71 (5% AcOEt/hexano). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,65 – 1,55 (m, 2H), 1,35 – 1,25 (m, 18H), 0,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H).

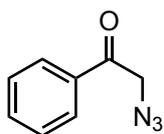


**Ciclopentanil azida (28).**<sup>lxxxvii</sup> Em uma solução de azida de sódio (0,96 g, 14,8 mmol, 1,1 equiv.) e DMSO (27 mL) foi adicionado o brometo de ciclopentanila (2,0 g, 13,4 mmol, 1,0 equiv.), sob agitação, a

temperatura ambiente. Aqueceu-se a mistura reacional a 80 °C mantendo-se sob agitação durante a noite. Após este período, a reação foi finalizada adicionando água (60 mL) e extraída com éter etílico (4 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotativo. A azida **28** (1,1 g, 9,9 mmol, 73%) foi obtida como um óleo alaranjado sem prévia purificação. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,98 – 3,89 (m, 1H), 1,89 – 1,59 (m, 8H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 63,1, 32,2, 23,7.

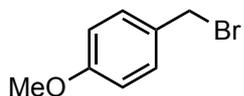


**2-Azido acetato de etila (29).**<sup>lxxxviii</sup> Em um balão de 50 mL dissolveu-se o 2-azido acetato de etila (1,66 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv.) em etanol (8,0 mL) e, em seguida, adicionou-se água (4,0 mL). Por último, adicionou-se a azida de sódio (2,3 g, 20,0 mmol, 2,0 equiv.) e deixou-se a mistura reacional sob agitação a temperatura ambiente por 2,5 h. Para finalizar a reação, evaporou-se o etanol, adicionou-se água e extraiu-se com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotativo (cuidado, volátil). A azida **29** (0,63 g, 4,9 mmol, 49%) foi obtida como um óleo transparente sem prévia purificação. **Rf** 0,66 (10% AcOEt/hexano). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,3, 61,9, 50,4, 14,2.

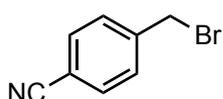


**2-azido acetofenona (30).**<sup>88</sup> Mesmo procedimento descrito para a azida **29**. Obtida como um óleo laranja sem prévia purificação (0,579 g, 3,59 mmol, 72%). **Rf** 0,17 (5% AcOEt/hexano). **RMN** <sup>1</sup>H

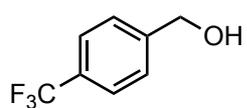
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193,3, 134,5, 134,2, 129,1, 128,0, 55,0.



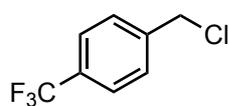
**Brometo de *p*-metoxibenzila (17b).** Em um balão de 100 mL adicionou-se o HBr (47% m/v, 25,8 mL) e colocou-se em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se o álcool *p*-metoxibenzílico (12,4 g, 90,0 mmol, 1,0 equiv.) em porções, e deixou-se agitando a temperatura ambiente por 1 h. Extraiu-se com 100 mL de éter etílico e lavou-se duas vezes com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e uma vez com solução saturada de NaCl. Secou-se sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se em evaporador rotativo e depois deixou-se por apenas 10 minutos no vácuo. O brometo **17b** (16,6 g, 82,6 mmol, 92%) foi obtido como um óleo transparente sem prévia purificação. Rf 0,65 (10% AcOEt/hexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,77 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159,7, 130,5, 130,0, 114,3, 55,3, 34,0.



**Brometo de *p*-cianobenzila (17c).** Em uma solução de 4-metilbenzonitrila (2,34 g, 20,0 mmol, 1,0 equiv.) em acetonitrila (40 mL), adicionou-se o NBS (3,92 g, 22,0 mmol, 1,1 equiv.) em 4 porções e AIBN (0,328 g, 2,0 mmol, 0,1 equiv.). Aqueceu-se até refluxo e deixou-se reagindo por toda a noite, sob agitação. No outro dia, evaporou-se o solvente até obter um sólido alaranjado. Em seguida, adicionou-se tolueno (30 mL), dissolvendo o máximo possível do sólido, colocou-se em um banho de gelo, filtrou-se e evaporou-se o filtrado. O brometo **17c** (2,6 g, 13,2 mmol, 66%) foi obtido como um sólido amarelado sem prévia purificação. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H).

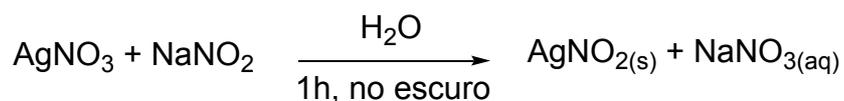


**Álcool *p*-trifluorometilbenzílico (35).** Em uma suspensão de LiAlH<sub>4</sub> (0,281 g, 7,40 mmol, 2,0 equiv.) em THF seco (6,15 mL) adicionou-se uma solução de ácido *p*-trifluorometilbenzóico (1,0 g, 5,3 mmol, 1,0 equiv.) em THF (6,15 mL), a 0°C, sob agitação. Deixou-se reagir por 1,5 h a temperatura ambiente. Colocou-se a mistura reacional em um banho de gelo e adicionou-se uma solução de NaOH 2M até que todo o LiAlH<sub>4</sub> fosse consumido (a mistura muda de cor cinza para branca), filtrou-se em Celite<sup>®</sup> com 100 mL de diclorometano, secou-se sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se em evaporador rotativo. O álcool **35** (0,639 g, 4,80 mmol, 90%) foi obtida como um óleo transparente sem prévia purificação. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 1,86 (s, 1H).



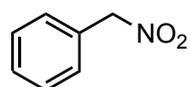
**Cloreto de *p*-trifluorometilbenzila (17d).**<sup>lxxxix</sup> Em uma solução do álcool **35** (0,500 g, 3,70 mmol, 1,0 equiv.) em diclorometano seco (7,4 mL), adicionou-se o DMF seco (8,5 μL 0,11 mmol, 0,03 equiv.) e resfriou-se a 0°C. Adicionou-se o SOCl<sub>2</sub> (0,3 mL, 4,44 mmol, 1,8 equiv.) gota a gota, sob agitação e deixou-se reagindo a temperatura ambiente por toda a noite. Ao término da reação, adicionou-se uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (cuidado, muita evolução de gás). Extraíu-se com diclorometano, lavou-se com uma solução saturada de NaCl, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se em evaporador rotativo. O cloreto **17d** (0,451 g, 2,31 mmol, 63%) foi obtido como um óleo amarelo sem prévia purificação. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 141,4, 130,7 (q, *J* = 32,7 Hz), 128,9, 125,8, 125,8, 123,9 (q, *J* = 271,9 Hz), 45,2.

Procedimento para preparação de nitrito de prata (AgNO<sub>2</sub>):



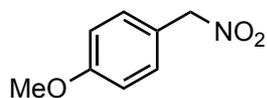
Dissolveu-se o nitrato de prata (AgNO<sub>3</sub>) (16,9 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv.) em água (50 mL) e adicionou-se aos poucos em outra solução de nitrito de sódio (NaNO<sub>2</sub>) (7,6 g, 11,0 mmol, 1,1 equiv.) em água (25 mL), sob agitação vigorosa e temperatura ambiente. Ocorre formação de precipitado imediatamente após a adição. Deixou-se agitando por mais 1h no escuro e filtrou-se a vácuo, lavou-se com muita água e por último com um pouco de metanol, tomando cuidado com a luz. Colocou-se em um frasco âmbar e secou-se no vácuo, obtendo-se um sólido branco.

Procedimento I para nitração:



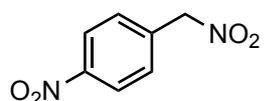
**Nitrometilbenzeno (18a).**<sup>xc</sup> Em uma solução de NaNO<sub>2</sub> (1,2 g, 17,5 mmol, 1,5 equiv.) e DMF (11,7 mL) foi adicionado uréia (1,4 g, 23,4 mmol, 2,0 equiv.) e deixou-se agitando a temperatura ambiente até que toda a uréia se solubilizasse. A solução foi resfriada a -10°C e uma solução de brometo de benzila (2,0 g, 11,7 mmol, 1,0 eq.) e DMF (11,7 mL) foi adicionada, gota a gota, utilizando um funil de adição. A mistura reacional foi mantida por -10°C, sob agitação, durante 6 horas. Ao término da reação adicionou-se água gelada (120 mL) e extraiu-se com éter etílico (3 x 60 mL) gelado. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotativo. A purificação por cromatografia *flash* (5% AcOEt/hexano) forneceu o nitrometilbenzeno **18a** (770 mg, 5,6 mmol, 48%) como um óleo levemente amarelado. **Rf** 0,43 (10%

AcOEt/hexano). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,49 – 7,39 (m, 5H), 5,44 (s, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 130,1, 129,8, 129,2, 80,1.



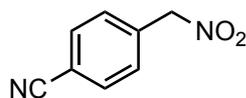
**Nitrometil *p*-metoxibenzeno (18b).**<sup>90</sup> Mesmo procedimento descrito para **18a**. A purificação por cromatografia em sílica gel *flash* (gradiente 5-10% AcOEt/hexano) forneceu (3,36 g, 20,1 mmol, 24%) como um óleo amarelo. **Rf** 0,34 (10% AcOEt/hexano). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

*Procedimento II para nitração:*

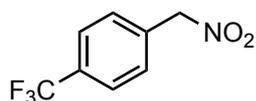


**Nitrometil *p*-nitrobenzeno (18d).**<sup>90</sup> Solubilizou-se o brometo de *p*-nitrobenzila (16,9 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv.) em éter etílico (50 mL) e adicionou-se sobre uma mistura em um balão (coberto por papel alumínio) de nitrito de prata (7,6 g, 11,0 mmol, 1,1 equiv.) em éter etílico (25 mL) gota a gota com o auxílio de um funil de adição, sob agitação, a 0°C. Deixou-se reagir por toda a noite no banho de gelo. No outro dia, filtrou-se em celite com éter etílico, secou-se sobre MgSO<sub>2</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se em evaporador rotativo. A purificação por cromatografia em sílica gel *flash* (20% AcOEt/hexano) forneceu o produto **18d** (0,245 g, 1,35 mmol, 58%) como um óleo amarelo. **Rf** 0,34 (50% diclorometano/hexano). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,82 (s, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 147,8, 143,0, 128,3, 123,9, 68,1.

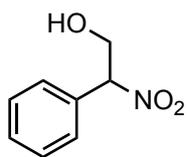
*Procedimento III para nitração:*



**Nitrometil *p*-cianobenzeno (18c).**<sup>xci</sup> Adicionou-se uma solução de NaI (0,449 g, 3,0 mmol, 2,0 equiv.) em acetona anidra (2,6 mL) sobre uma solução de brometo de *p*-cianobenzila **17c** (0,294 g, 1,50 mmol, 1,0 equiv.) em acetona anidra (3,9 mL), sob agitação e a temperatura ambiente. Deixou-se reagir por 1 hora e filtrou-se em celite com acetona. Evaporou-se o solvente, dissolveu-se em diclorometano e filtrou-se em celite novamente. Lavou-se com solução saturada de NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e água, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se em evaporador rotativo, obtendo-se o iodeto de *p*-cianobenzila como um sólido amarelo. Solubilizou-se o sólido (0,317 g) em éter etílico (13 mL) e adicionou-se sobre uma mistura em um balão (coberto por papel alumínio) de nitrito de prata (0,300 g, 1,95 mmol, 1,5 equiv.) em éter etílico (3,25 mL) gota a gota com o auxílio de um funil de adição, sob agitação, a 0 °C. Deixou-se reagir por toda a noite no banho de gelo. No outro dia, filtrou-se em celite com éter etílico, secou-se sobre MgSO<sub>2</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se em evaporador rotativo. Fornecendo o produto **18c** (42 mg, 0,26 mmol, 17% em duas etapas) como um sólido amarelado. **Rf** 0,14 (10% AcOEt/hexano (2x)). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,51 (s, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134,0, 132,8, 130,7, 117,8, 114,1, 79,0.

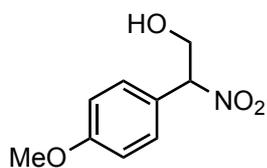


**Nitrometil *p*-trifluormetilbenzeno (18f).**<sup>91</sup> Mesmo procedimento que **18c**. Óleo amarelado (108 mg, 0,53 mmol, 56% em duas etapas). **Rf** 0,57 (20% AcOEt/hexano). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H).



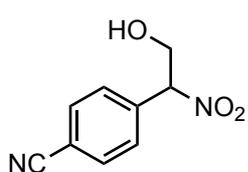
**2-nitro-2-fenil-etanol (19a).**<sup>xcii</sup> Em uma solução de

nitrometilbenzeno **18a** (1,7 g, 12,7 mmol, 1,0 equiv.) e THF (141 mL) foi adicionado NaOAc (1,4 g, 12,7 mmol, 1,0 equiv.) e *p*-formaldeído (380 mg, 12,7 mmol, 1,0 equiv.). A mistura resultante foi aquecida a 50 °C e mantida sob agitação, por 3 horas. Ao término da reação filtrou-se a mistura reacional e evaporou-se o solvente em evaporador rotativo. A purificação por cromatografia em sílica gel *flash* (25% AcOEt/hexano) forneceu o 2-nitro-2-fenil-etanol **10a** (1,8 g, 10,8 mmol, 84%) como um sólido branco. **Rf** 0,34 (25% AcOEt/hexano). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,54 – 7,35 (m, 5H), 5,63 (dd, *J* = 9,8; 3,7 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 12,6 e 9,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 12,6 e 3,6 Hz, 1H), δ 2,25 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 131,5, 130,3, 129,3, 127,7, 92,3, 63,9.



**2-nitro-2-(*p*-metoxifenil)-etanol (19b).**<sup>92</sup> Mesmo

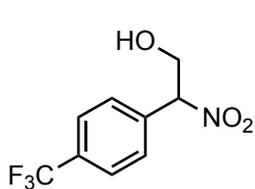
procedimento que **18c**. Óleo amarelo (418 mg, 2,12 mmol, 71%). **Rf** 0,14 (20% AcOEt/hexano). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,57 (dd, *J* = 9,8, 3,7 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 12,5, 10,0 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 12,5, 3,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,29 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 160,9, 129,1, 123,5, 114,5, 91,7, 63,7, 55,3. HRMS *m/z*: calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 197.0688, encontrado 220,0585.



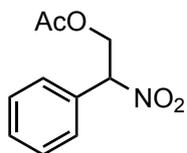
**2-nitro-2-(*p*-cianofenil)-etanol (19c).**<sup>92</sup> Mesmo procedimento

que **18c**. Óleo transparente (85,2 mg, 0,44 mmol, 64%). **Rf** 0,29 (40% AcOEt/hexano). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,67 (dd, *J* = 9,1, 3,6 Hz, 1H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 4,08 – 3,99 (m, 1H), 2,39 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H). **RMN**

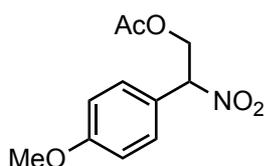
$^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135,9, 132,9, 128,6, 117,7, 114,3, 91,2, 63,5. HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 192,0535, encontrado 193,0608



**2-nitro-2-(*p*-trifluorometilfenil)-etanol (19d).**<sup>92</sup> Mesmo procedimento que **18c**. Óleo incolor (42,5 mg, 0,18 mmol, 41%). **Rf** 0,26 (20% AcOEt/hexano). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7,69 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,56 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 5,70 (dd,  $J = 9,5, 3,6$  Hz, 1H), 4,61 – 4,50 (m, 1H), 4,06 – 3,94 (m, 1H), 2,85 (s, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  134,9, 132,4 (q,  $J = 32,9$  Hz), 128,2, 126,2, 126,2, 123,5 (q,  $J = 272,5$  Hz), 91,5, 63,6.

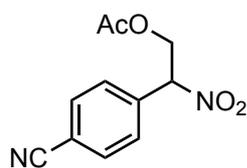


**2-nitro-2-feniletalacetato (21a).**<sup>xciii</sup> Solubilizou-se o 2-nitro-2-feniletanol **10a** (100 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv.) em anidrido acético (1,2 mL) e adicionou-se o ácido *p*-toluenossulfônico (1,2 mg, 0,006 mmol, 0,01 equiv.) e deixou-se reagir sob agitação e a temperatura ambiente por 4 horas. Ao término da reação adicionou-se tolueno (3 x 10 mL) e evaporou-se o solvente em evaporador rotativo. A purificação por cromatografia em sílica gel *flash* (20% AcOEt/hexano) forneceu o 2-nitro-2-fenilacetato **1a** (100 mg, 0,48 mmol, 80%) como um óleo levemente amarelado. **Rf** 0,51 (20% AcOEt/hexano). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7,52 – 7,37 (m, 5H), 5,72 (dd,  $J = 10,7$  e 3,4 Hz, 1H), 4,95 (dd,  $J = 12,4$  e 10,7 Hz, 1H), 4,51 (dd,  $J = 12,4$  e 3,4 Hz, 1H), 2,09 (s, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  170,3, 130,7, 129,4, 127,7, 88,9, 63,9, 20,7.



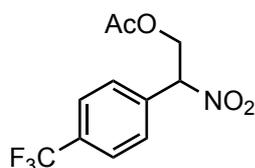
**2-nitro-2-(*p*-metoxifeniletalacetato (21b).**<sup>93</sup> Mesmo procedimento que **21a**. Óleo amarelo (185 mg, 0,77 mmol, 77%). **Rf** 0,57 (20% AcOEt/hexano). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7,39 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,92 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 5,67 (dd,  $J = 10,7, 3,4$  Hz, 1H), 4,93 (t,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 4,48 (dd,  $J = 12,3, 3,5$  Hz, 1H), 3,82 (s,

3H), 2,09 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 170,4, 161,4, 129,3, 122,9, 114,8, 88,5, 64,0, 55,5, 20,7. HRMS m/z: calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 239.2270, encontrado 262,0686.



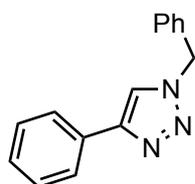
**2-nitro-2-(*p*-cianofeniletil)-acetato (21c).**<sup>93</sup> Mesmo procedimento que **21a**. Óleo amarelado (87 mg, 0,37 mmol, 97%). **Rf** 0,67 (40% AcOEt/hexano). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,78 (dd, *J* = 10,1, 3,6 Hz, 1H), 4,94 – 4,86 (m, 1H), 4,55 (dd, *J* = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 170,1, 135,0, 133,1, 128,5, 117,6, 114,7, 87,9, 63,3, 20,5.



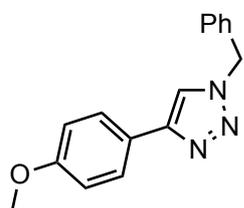
**2-nitro-2-(*p*-trifluormetilfeniletil)-acetato (21d).**<sup>93</sup> Mesmo procedimento que **21a**. Óleo amarelado (50 mg, 0,18 mmol, quantitativo). **Rf** 0,46 (20% AcOEt/hexano). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,80 (dd, *J* = 10,3, 3,6 Hz, 1H), 4,93 (dd, *J* = 12,2, 10,5 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 170,5, 134,2, 132,8 (q, *J* = 33,1 Hz), 128,2, 126,4, 126,4, 123,5 (q, *J* = 272,5 Hz), 88,1, 63,5, 20,5.

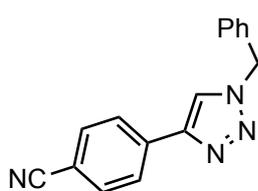


**1-benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (8).** Em um tubo de micro-ondas de 10 mL, foi adicionado o 2-nitro-2-fenilacetato **21a** (50,0 mg, 0,24 mmol, 1,0 equiv.) e a azida benzílica **2** (35,0 mg, 0,26 mmol, 1,1 equiv.) em DMF anidro (0,3 mL) e, em seguida, adicionou-se o ácido *p*-toluenossulfônico anidro (7,9 mg, 0,06 mmol, 0,25 equiv.). A mistura reacional foi submetida a irradiação de micro-ondas a 130 °C, na potência de 300W, durante 50 minutos. Ao término da reação adicionou-se acetato de etila

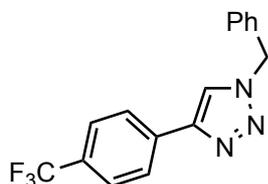
(10 mL) e lavou-se com água (2 x 5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotativo. A purificação por cromatografia em sílica gel *flash* (gradiente de 10-20% AcOEt/hexano) forneceu o triazol **8** (40,1 mg, 0,17 mmol, 71%) como um sólido branco. **Rf** 0,20 (20% AcOEt/hexano). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 – 7,77 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 5H), 7,34 – 7,28 (m, 3H), 5,58 (s, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148,2, 134,6, 130,5, 129,1, 128,8, 128,2, 128,0, 125,7, 119,5, 54,2.



**1-benzil-4-(*p*-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (36).** Mesmo procedimento que estrutura **8**. Sólido laranja (35 mg, 0,13 mmol, 44%). **Rf** 0,37 (30% AcOEt/hexano). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,41 – 7,25 (m, 5H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,54 (s, 2H), 3,81 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159,6, 148,1, 134,8, 129,1, 128,7, 128,0, 127,0, 123,3, 118,8, 114,2, 55,3, 54,2.

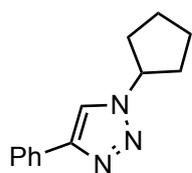


**1-benzil-4-(*p*-cianofenil)-1H-1,2,3-triazol (37).** Mesmo procedimento que estrutura **8**. Sólido amarelo (31 mg, 0,12 mmol, 41%). **Rf** 0,34 (30% AcOEt/hexano). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 3H), 7,34 – 7,30 (m, 2H), 5,59 (s, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146,3, 134,9, 134,2, 132,6, 129,2, 129,0, 128,1, 126,0, 120,7, 118,7, 111,4, 54,4.

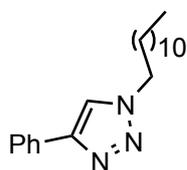


**1-benzil-4-(*p*-trifluorometilfenil)-1H-1,2,3-triazol (38).** Mesmo procedimento que estrutura **8**. Sólido amarelo (10,4 mg, 0,034 mmol, 31%). **Rf** 0,26 (20% AcOEt/hexano). **RMN**

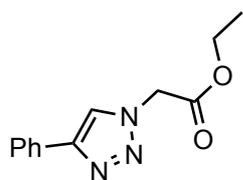
**<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,44 – 7,37 (m, 3H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 5,60 (s, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 147,0, 134,5, 134,1, 130,1 (q, *J* = 32,6 Hz), 130,0, 129,7, 129,4, 129,1, 128,3, 126,0, 124,2 (q, *J* = 272,3 Hz), 120,4, 54,5. **RMN <sup>19</sup>F (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -62,6.



**1-ciclopentil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (39)**. Mesmo procedimento que estrutura **8**. Sólido amarelo (44,3 mg, 0,21 mmol, 69%). **Rf** 0,17 (20% AcOEt/hexano). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,95 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,26 (dt, *J* = 13,2, 6,7 Hz, 2H), 2,13 – 2,05 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,81 – 1,72 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 147,6, 130,9, 128,9, 128,1, 125,7, 118,2, 62,0, 33,5, 24,2.

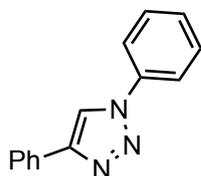


**1-dodecanil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (40)**. Mesmo procedimento que estrutura **8**. Sólido branco (52,0 mg, 0,17 mmol, 55%). **Rf** 0,54 (20% AcOEt/hexano). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,98 – 1,88 (m, 2H), 1,35 – 1,20 (m, 18H), 0,87 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 147,7, 130,8, 128,81, 128,0, 125,7, 119,4, 50,4, 31,9, 30,3, 29,6, 29,5, 29,4, 29,3, 29,0, 26,5, 22,7, 14,1.

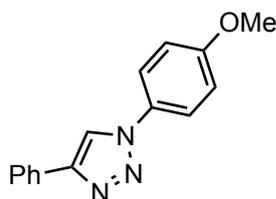


**2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etila (41)**. Mesmo procedimento que estrutura **8**. Sólido amarelo (50 mg, 0,22 mmol, 60%). **Rf** 0,31 (20% AcOEt/hexano). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,1

Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 166,3, 148,2, 130,4, 128,8, 128,3, 125,8, 121,1, 62,4, 50,9, 14,1.



**1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol (9).** Mesmo procedimento que estrutura **8**. Sólido amarelo (23,6 mg, 0,11 mmol, 45%). **Rf** 0,43 (20% AcOEt/hexano). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,20 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,82 – 7,76 (m, 2H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 3H), 7,40 – 7,34 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 148,4, 137,0, 130,2, 129,8, 128,9, 128,7, 128,4, 125,8, 120,5, 117,6.



**1-(p-metoxifenil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (43).** Mesmo procedimento que estrutura **8**. Sólido marrom (8,6 mg, 0,034 mmol, 14%). **Rf** 0,26 (20% AcOEt/hexano). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,11 (s, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 2H), 7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,07–7,01 (m, 2H), 3,88 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 159,8, 148,2, 130,5, 130,3, 128,9, 128,35, 125,8, 122,2, 117,8, 114,8, 55,6.

### 3.4 - Experimentos Cinéticos

#### 3.4.1 - Monitoramento por HPLC

As análises por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC-UV/Vis) foram realizadas em um sistema cromatográfico LC-2030C 3D Plus (Shimadzu).

Para o método analítico desenvolvido para avaliar o perfil de reação entre β-nitro-olefina e benzil azida utilizou-se como fase móvel acetonitrila grau HPLC e água milli-Q. Foi utilizada a coluna de fase reversa Shimadzu (C18),

Shim pack VP-ODS 150 x 4,6 mm. O gradiente utilizado foi: de 30% a 80% de B por 15 minutos; de 80% a 30% de B por 1 minuto; 30% de B por 7 minutos, totalizando 23 minutos de corrida. O fluxo da fase móvel foi de 1,0 mL/min e a temperatura do forno foi de 50 °C. O detector monitorou a absorção em 200 nm.

Após a determinação do método cromatográfico (Figura 3.1) foi construída uma curva de calibração utilizando como padrão interno o 1,2,3-trimetóxi-benzeno, mantido constante em todas as corridas. A concentração dos analitos,  $\beta$ -nitro-olefina, benzil azida e 1,5-difenil-1H-1,2,3-triazol foram variadas em 5 concentrações diferentes, tentando manter uma faixa de concentração em que as amostras seriam analisadas (Figura 3.2).

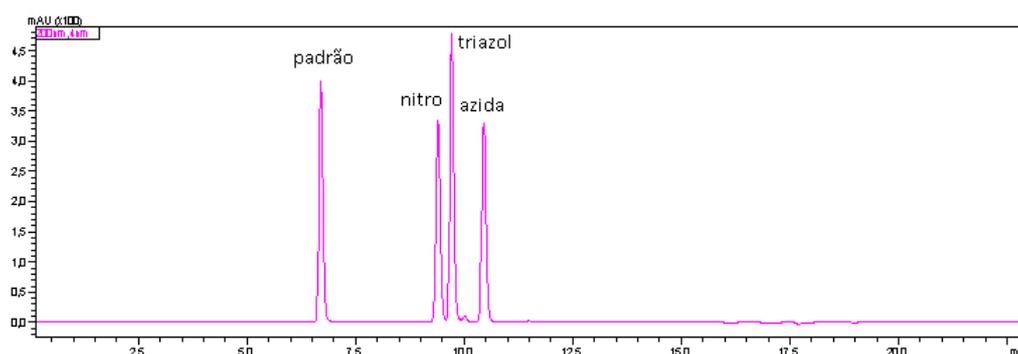


Figura 3.1. Cromatograma para separação dos analitos: padrão interno,  $\beta$ -nitro-olefina, benzil azida e 1,5-difenil-1H-1,2,3-triazol.

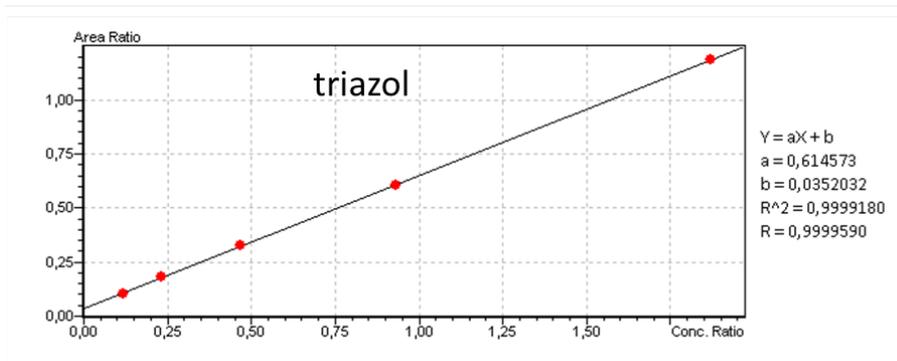
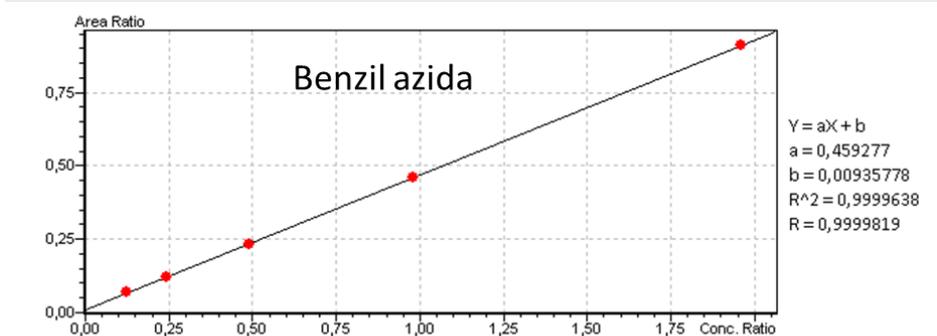
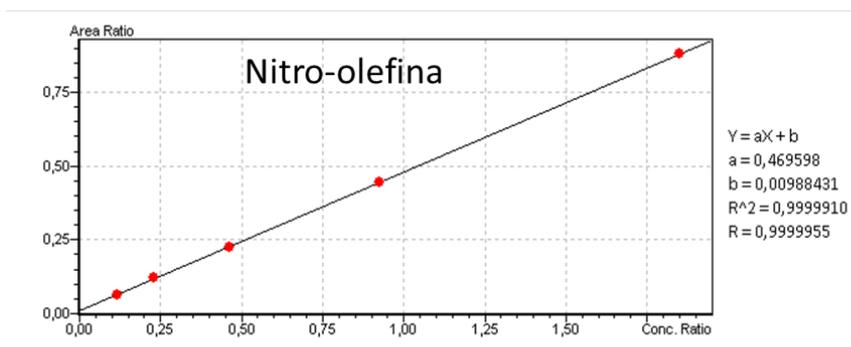


Figura 3.2. Curvas de calibração para cada analito.

Para o método analítico desenvolvido para avaliar o perfil de reação entre  $\beta$ -nitro-olefina e azida de sódio, utilizou-se como fase móvel metanol grau HPLC e água milli-Q. Foi utilizada a coluna de fase reversa Shimadzu (C18),

Shim pack VP-ODS 150 x 4,6 mm. O gradiente utilizado foi: de 40% a 80% de B por 7 minutos; de 80% a 100% de B por meio minuto; 100% de B por 4,5 minutos, de 100% a 40% de B por 1 minutos, 40% de B por 6 minutos, totalizando 19 minutos de corrida. O fluxo da fase móvel foi de 1,0 mL/min e a temperatura do forno foi de 50 °C. O detector monitorou a absorção de 210 nm.

Após a determinação do método cromatográfico (Figura 3.3) foi construída uma curva de calibração utilizando como padrão interno o 1,2,3-trimetóxi-benzeno, mantido constante em todas as corridas. A concentração dos analitos,  $\beta$ -nitro-olefina, 1,3,5-triarilbenzeno e 1,5-difenil-1H-1,2,3-triazol foram variadas em 5 concentrações diferentes, tentando manter uma faixa de concentração em que as amostras seriam analisadas (Figura 3.4).

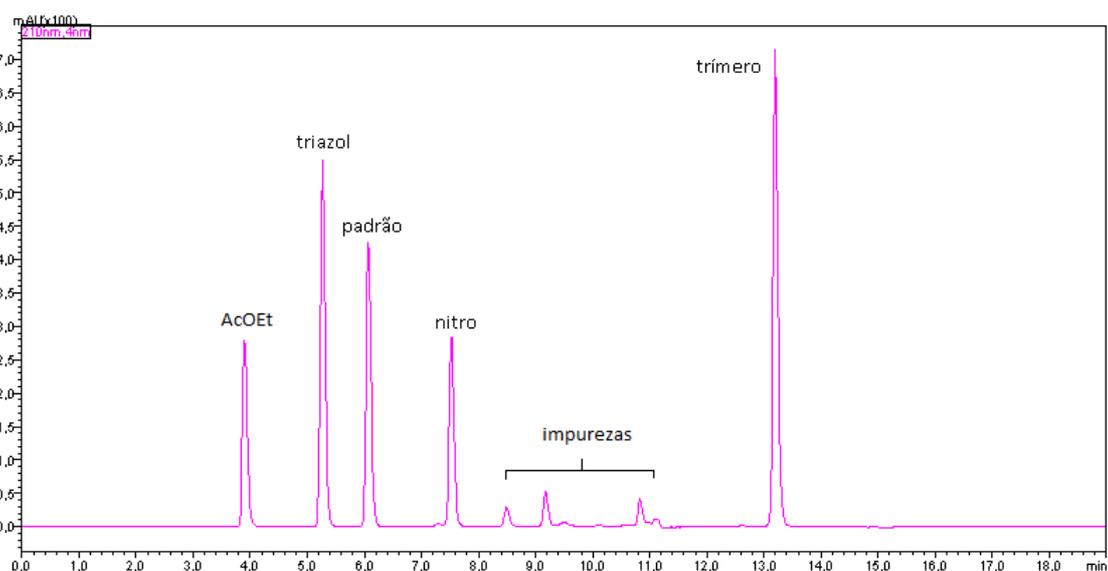


Figura 3.3. Cromatograma para separação dos analitos: padrão interno,  $\beta$ -nitro-olefina, 1,3,5-triarilbenzeno (trímtero) e 5-fenil-1H-1,2,3-triazol.

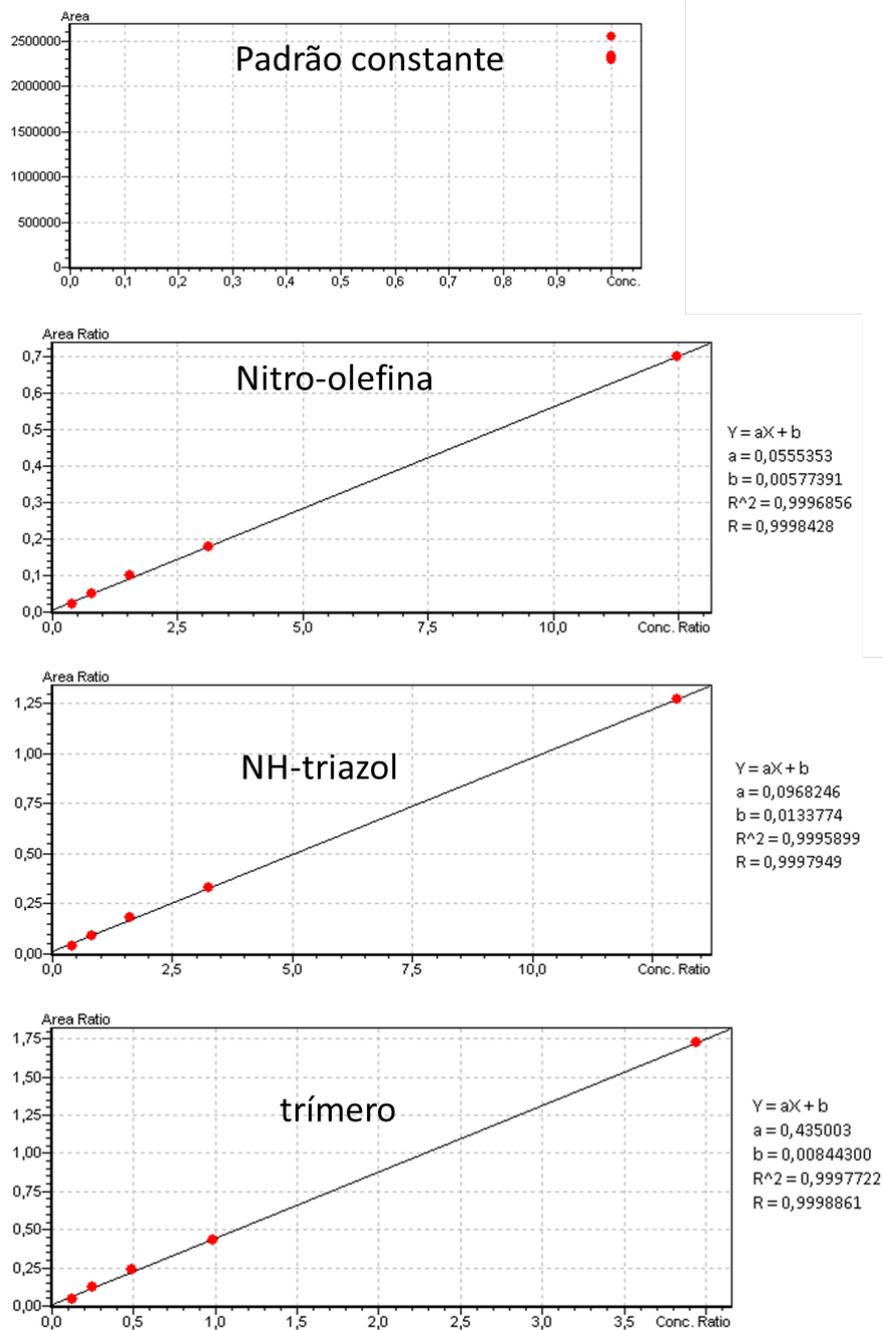


Figura 3.4. Curvas de calibração para cada analito.

### 3.4.2 - Método diferencial de velocidades iniciais para determinação de ordem e constante de velocidade

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se a  $\beta$ -nitro-olefina **1** (200 mg, 1,34 mmol, 1,0 equiv.) e a benzil azida **2** (214 mg, 1,61 mmol, 1,2 equiv.) em DMSO anidro (1,34 mL), adicionou-se o padrão interno 1,2,3-trimetóxi-benzeno (113 mg, 0,67 mmol, 0,5 equiv.). Antes de iniciar o aquecimento, retirou-se uma alíquota (10  $\mu$ L) para obter os valores de concentração no tempo zero. A mistura reacional foi colocada em um banho de óleo já aquecido à 110 °C (usando um termostato para que a temperatura variasse o mínimo possível,  $\pm 5^\circ\text{C}$ ), sob agitação, em uma capela em tentou-se manter a exaustão com pouca variação. Assim, foram recolhidas alíquotas de 10  $\mu$ L, de 5 em 5 minutos por 1 hora com o auxílio de uma micro seringa e após, solubilizou-se em 1 mL de acetonitrila (grau HPLC). Esse procedimento foi repetido para as outras 4 concentrações (Tabela 3.1) no mesmo dia, utilizando a mesma capela, placa de agitação, banho de óleo e micro seringa.

Tabela 3.1. Condições para obtenção de velocidades iniciais variando a  $\beta$ -nitro-olefina.

Condição	[nitro-olefina]	[benzil azida]
<b>A (original)</b>	10 mol L <sup>-1</sup>	12 mol L <sup>-1</sup>
<b>B</b>	5 mol L <sup>-1</sup>	12 mol L <sup>-1</sup>
<b>C</b>	7,5 mol L <sup>-1</sup>	12 mol L <sup>-1</sup>
<b>D</b>	15 mol L <sup>-1</sup>	12 mol L <sup>-1</sup>
<b>E</b>	20 mol L <sup>-1</sup>	12 mol L <sup>-1</sup>

Após quantificação por HPLC, obteve-se uma curva para cada condição A, B, C, D e E. Os gráficos obtidos estão representados na Figura 3.5.

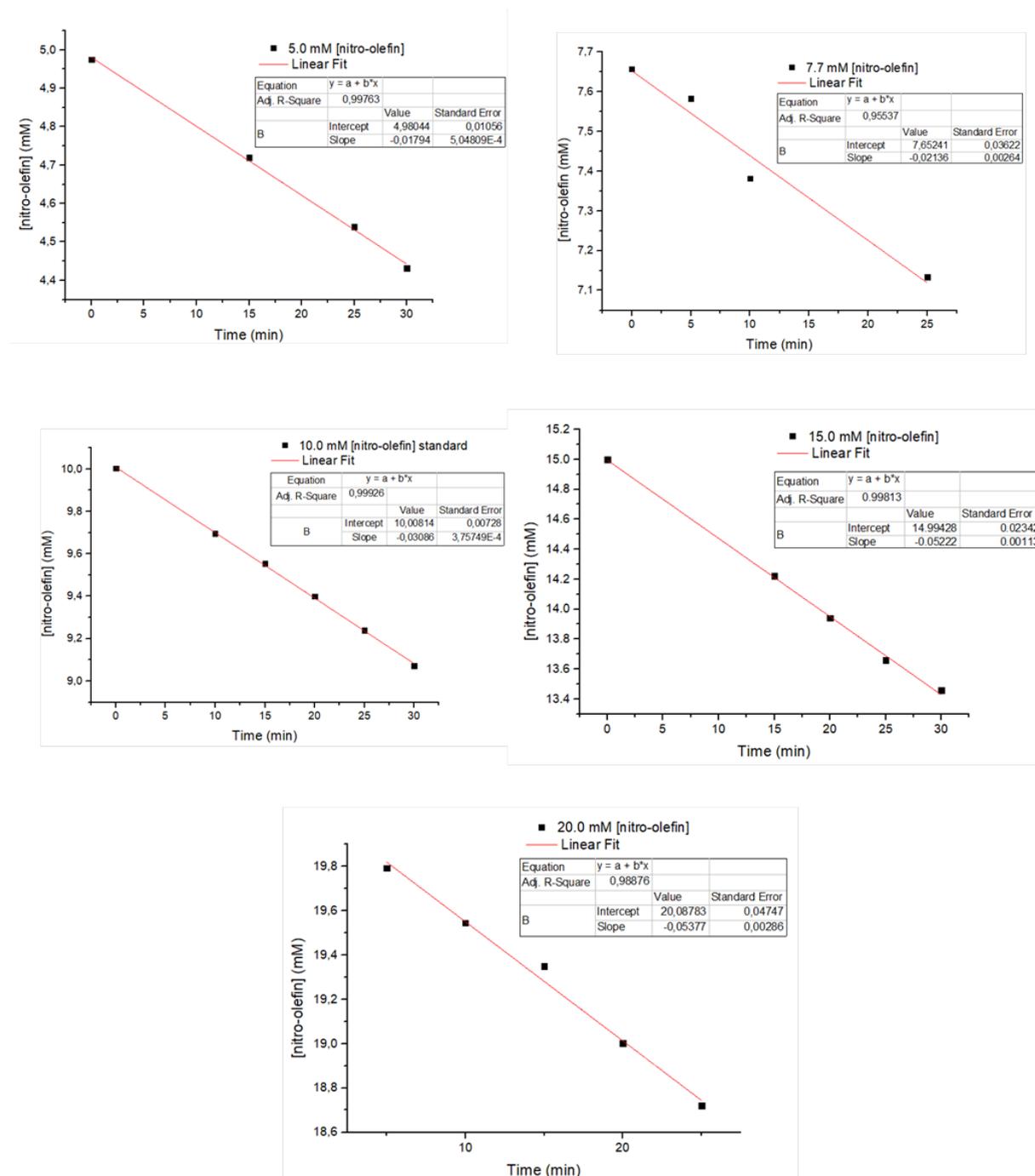


Figura 3.5. Curvas para variação de concentração da  $\beta$ -nitro-olefina.

Repetiram-se os mesmos procedimentos para a variação da benzil azida conforme Tabela 3.2 e Figura 3.6.

Tabela 3.2. Condições para obtenção de velocidades iniciais variando a benzil azida.

<b>Condição</b>	<b>[nitro-olefina]</b>	<b>[benzil azida]</b>
<b>A (original)</b>	10 mol L <sup>-1</sup>	12 mol L <sup>-1</sup>
<b>B</b>	10 mol L <sup>-1</sup>	6 mol L <sup>-1</sup>
<b>C</b>	10 mol L <sup>-1</sup>	9 mol L <sup>-1</sup>
<b>D</b>	10 mol L <sup>-1</sup>	13,5 mol L <sup>-1</sup>
<b>E</b>	10 mol L <sup>-1</sup>	15 mol L <sup>-1</sup>

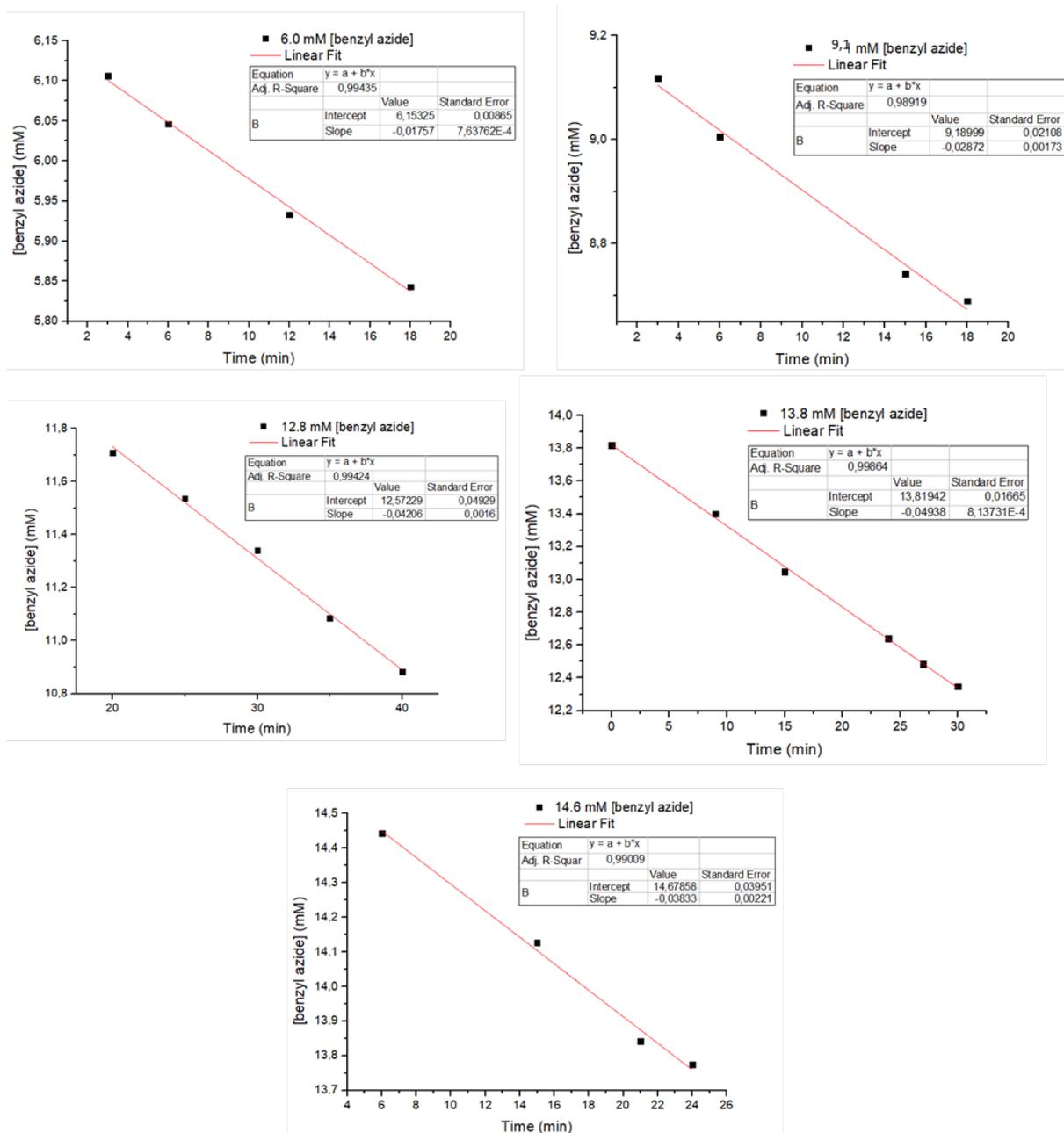


Figura 3.6. Curvas para variação de concentração da benzil azida.

### 3.4.3 - Estudo de KIE de Abundância Natural de $^{13}\text{C}$

Todas as amostras foram preparadas a partir do mesmo lote de material de partida. As reações foram realizadas em uma escala de 2,0-3,0 g, em triplicata com conversão de 89-94% (quantificadas por HPLC) nas mesmas

condições e no mesmo dia, a  $\beta$ -nitro-olefina foi recuperada e purificada por cromatografia em sílica *flash*.

Todas as amostras foram preparadas de forma idêntica (130 mg de  $\beta$ -nitro-olefina, 600  $\mu$ L de  $\text{CDCl}_3$ ) em tubos de RMN de 5 mm e para evitar evaporação do solvente, o tubo foi selado. Todas as medidas espectroscópicas foram realizadas a 25°C em Bruker Avance 500 MHz.

Para as análises em que se utilizou o agente de relaxação  $\text{Cr}(\text{acac})_3$ , cortou-se os tubos selados preparados anteriormente e adicionou uma solução de  $\text{Cr}(\text{acac})_3$  para obter 3,2 mg/mL no tubo de RMN (tomando o cuidado para que o volume não alterasse significativamente) e posteriormente selou-se novamente.

Os tempos de relaxação longitudinal ( $T_1$ ) (Tabela 3.3) foram determinados por recuperação de inversão. Os tempos de atraso foram definidos como sendo 125 s ( $7 \times T_1$ ) para as amostras sem o agente de relaxação e 30 s ( $7 \times T_1$ ) para as amostras com  $\text{Cr}(\text{acac})_3$ . Cada amostra, em cada análise, foi realizada em quintuplicada de forma sequencial. As integrações foram determinadas numericamente usando uma região de integração constante (igual a 10 vezes as larguras de meia altura para cada pico). O carbono *p*-substituído foi ajustado sempre para 1,0.

Tabela 3.3. Determinação de  $T_1$ .

<b>Carbono com menor tempo de relaxação</b>		
<b>Experimento</b>	<b><math>\tau_{\text{null}}</math> (s)</b>	<b><math>T_1 = \tau_{\text{null}}/\ln 2</math> Estimado</b>
<b>Sem <math>\text{Cr}(\text{acac})_3</math></b>	12	17,3
<b>Com <math>\text{Cr}(\text{acac})_3</math></b>	2,5	3,6

## 4 - Métodos Computacionais

Para os cálculos das estruturas eletrônicas dos estados de transição das reações de cicloadição foi utilizado o programa Gaussian09 usando ‘*ultrafine grid*’. Os estados de transição foram caracterizados por meio da opção ‘*opt=(ts, noeingentest, calcfc)*’ e cálculos de frequência. Visualizações foram feitas com o CYLview (versão beta).

Todas as geometrias geradas foram otimizadas sem restrição utilizando os funcional M062x e B3LYP-D3 que oferecem excelentes resultados no que tange a energia de sistemas orgânicos, dado ao tratamento eficiente de interações não ligantes (ligação de hidrogênio, van der Waals, etc) e as funções de base def2-TZVP e 6311+G(d,p). As geometrias dos estados de transição otimizadas foram submetidas a cálculos de frequência assegurando que estes pontos estacionários representem um máximo na curva da superfície de energia potencial (‘Potencial Energy Surface’, PES).

Para todos os estados de transição calculados, obteve-se o IRC (“intrinsic reaction coordinate”) das transformações, conectando os estados de transição aos seus respectivos reagentes e produtos. Com respeito ao método de solvatação utilizou-se o método IEF-PCM.

### 4.1 - Cálculo teórico de KIE de abundância natural de C-13

Para o cálculo teórico de KIE de abundância natural de C-13, foi utilizado o programa PyQuiver que é um programa Python de código aberto para calcular os efeitos isotópicos cinéticos (KIEs) e os efeitos isotópicos de equilíbrio (EIEs) usando frequências harmônicas e a equação de Bigeleisen-Mayer. O PyQuiver requer matrizes Cartesianas Hessianas, que podem ser calculadas usando qualquer programa de estrutura eletrônica. PyQuiver trabalha com arquivos de saída Gaussian por padrão (Gaussian 09 e 16 são suportados).

Para realizar os cálculos, é necessário o arquivo de configuração do PyQuiver, arquivo\_demo.config, e os arquivos de saída do g09, arquivo\_gs.out e arquivo\_ts.out, representando os cálculos de frequência do estado fundamental e do estado de transição, respectivamente.

#### arquivo\_demo.config:

```
1 # This file will control the behavior of PyQuiver.
2 # Blank lines and lines starting with # will be ignored.
3
4 # scaling factor for frequencies
5 # frequencies will be multiplied by this value
6 scaling 0.9614
7
8 ### deprecated: this keyword will now be ignored ###
9 #frequency_threshold 50
10
11 # imaginaries less than this value in i^cm-1 will be ignored for the transition mode
12 imag_threshold 50
13
14 # temperature in K
15 temperature 393
16
17 # specifies the masses used for the light isotopomer
18 # specify the name of an isotopomer or
19 # use "default" to use the default masses in weights.dat
20 mass_override_isotopologue default
21
22 # all KIEs will be divided by the KIE at this position
23 # specify the name of an isotopomer or
24 # use "default" or "none" to skip this step
25 reference_isotopomer C3
26 # Uncomment to calculate absolute KIEs only.
27 #reference_isotopomer none
28
29 # define the isotopomers here
30 #
31 # isotopomer name, atom number in ground state, atom number in transition state, valid replacement atomic weight (must be specified in weights.dat)
32 #
33 # for example, 'isotopomer abc 2 4 C13' replaces atom 2 in the gs and atom 4 in the ts with carbon-13
34 # and calls the resulting KIE "abc"
35 #
36 # add additional isotopomer lines with the same name to give multiple replacements within a single isotopomer
37
38 # the name reference was selected above as the reference isotopomer
39
40 isotopomer C1 12 1 13C
41 isotopomer C2 13 2 13C
42 isotopomer C3 6 18 13C
43 isotopomer C4 3 11 13C
44 isotopomer C5 4 13 13C
45 isotopomer C6 1 12 13C
46 isotopomer C7 2 14 13C
```

Para calcular os KIEs, deve-se entrar com o seguinte comando:

```
cd src/
```

```
python quiver.py ../pasta-com-arquivos-e-programa/arquivo_demo.config ../pasta-com-
arquivos-e-programa/arquivo_gs.out ../pasta-com-arquivos-e-programa/arquivo_ts.out
```

Quando executado a partir da linha desse comando, o PyQuiver espera os nomes (em ordem) do arquivo de configuração, o arquivo de estado fundamental e o arquivo de estado de transição. O arquivo de saída esperado é:

```

1 Read atomic weight data for 31 elements.
2
3 Reading configuration from ../meire/TS1_demo.config
4 Reading data from ../meire/beta-nitro-olefina-DMSO-tzvp.log... with style g09
5 Molecule is not linear.
6 Reading data from ../meire/TS-1-benzil-DMSO-tzvp.log... with style g09
7 Molecule is not linear.
8 Config file: ../meire/TS1_demo.config
9 Temperature: 393.0 K
10 Scaling: 0.961
11 Reference Isotopologue: C3
12 Imag threshold (cm-1): 50
13 Isotopologue C3, replacement 1: replace gs atom 6 and ts atom 18 with 13C
14 Isotopologue C1, replacement 1: replace gs atom 12 and ts atom 1 with 13C
15 Isotopologue C2, replacement 1: replace gs atom 13 and ts atom 2 with 13C
16 Isotopologue C4, replacement 1: replace gs atom 3 and ts atom 11 with 13C
17 Isotopologue C5, replacement 1: replace gs atom 4 and ts atom 13 with 13C
18 Isotopologue C6, replacement 1: replace gs atom 1 and ts atom 12 with 13C
19 Isotopologue C7, replacement 1: replace gs atom 2 and ts atom 14 with 13C
20
21 === PyQuiver Analysis ===
22 Isotopologue uncorrected Wigner inverted parabola
23 KIE KIE KIE
24 Isotopologue C1 1.0213 1.0237 1.0241
25 Isotopologue C2 1.0115 1.0131 1.0134
26 Isotopologue C4 0.9992 0.9993 0.9993
27 Isotopologue C5 1.0002 1.0002 1.0002
28 Isotopologue C6 0.9996 0.9996 0.9996
29 Isotopologue C7 1.0005 1.0005 1.0005
30
31 KIEs referenced to isotopologue C3, whose absolute KIEs are:
32 Isotopologue C3 1.0000 1.0000 1.0000
33

```

Os valores de KIEs são relativos ao KIE no C3. Isso é controlado por esta linha do arquivo de configuração ‘Reference Isotopologue: C3’, assim, todos os KIEs absolutos serão divididos por este C3 padrão para dar KIEs relativos.

O tutorial para esse cálculo pode ser encontrado na página: <https://github.com/ekwan/PyQuiver>

## 4.2 - Análise de interação/distorção dos estados de transição das reações de cicloadição

A análise de distorção / interação foi realizada para os estados de transição (TS1, TS2 e TS3) de cicloadição de  $\beta$ -nitro-olefinas com  $\text{BnN}_3$ ,  $\text{PhN}_3$  e  $\text{MeN}_3$ . Para obter as estruturas distorcidas, cada estado de transição foi separado em dois fragmentos (1,3-dipolo e dipolarófilo distorcidos), seguidos de cálculos de energia de *single point* usando o nível de teoria M06-2X/DEF2-TZVP. As energias de distorção ( $\Delta E_d^\ddagger$ ) da  $\beta$ -nitro-olefina e das azidas foram obtidas pelas

diferenças energéticas entre as estruturas distorcidas e as estruturas no estado fundamental. A diferença entre a energia de ativação ( $\Delta E^\ddagger$ ) e a energia de distorção total ( $\Delta E_{d^\ddagger}^{\text{total}} = \Delta E_{d^\ddagger}^{\text{azide}} + \Delta E_{d^\ddagger}^{\text{nitro-olefina}}$ ) representa a energia de interação ( $\Delta E_i^\ddagger$ ).

Tabela 4.1. Energias de ativação ( $\Delta E^\ddagger$ ), distorção ( $\Delta E_{d^\ddagger}$ ) e interação ( $\Delta E_i^\ddagger$ ) para os dipolos com a nitro-olefina em M06-2X/def2-TZVP [IEF-PCM:DMSO]. As energias estão em kcal mol<sup>-1</sup>.

		$\Delta E^\ddagger$	$\Delta E_{d^\ddagger}^{\text{total}}$	$\Delta E_{d^\ddagger}^{\text{azida}}$	$\Delta E_{d^\ddagger}^{\text{nitro-olefina}}$	$\Delta E_i^\ddagger$
BnN <sub>3</sub>	TS1	16,4	30,8	20,1	10,7	-14,4
	TS2	18,0	26,7	0,7	26,0	-8,7
	TS3	21,4	39,9	24,8	9,1	-12,5
PhN <sub>3</sub>	TS1	20,3	33,3	22,5	10,8	-13,0
	TS1	22,7	35,8	26,5	9,3	-13,1
MeN <sub>3</sub>	TS1	17,7	31,2	20,1	11,0	-13,4
	TS2	18,4	27,9	1,3	26,6	-9,5
	TS3	21,5	34,5	25,3	9,2	-13,0

### 4.3 - Simulações de dinâmica molecular para o estado de transição de eliminação do grupo nitro

Utilizou-se o programa JPROGDYN para os cálculos das trajetórias de dinâmica molecular, no qual, foi usado uma adaptação de Kwan do programa Progdyn desenvolvido pelo grupo do Prof. Singleton. O programa Gaussian 16 foi usado para calcular as forças em cada ponto das trajetórias. A geometria e os modos vibracionais de **TS4** foram computados usando frequências harmônicas de alta precisão (freq = hpmodes), usando a função de base 6-31+g(d) em vez de def2-TZVP, uma vez que ambas as funções de base deram resultados similares quanto à geometria e a energia do **TS4** (Figura 4.1).

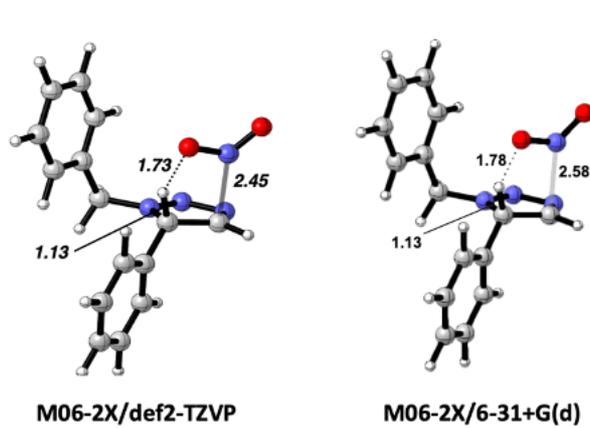


Figura 4.1. Estruturas dos estados de transição do TS4 usando def2-TZVP e 6-31+g (d) como função de base.

A estrutura do TS foi reotimizada usando o modelo de solvatação SMD (“Solvent Model based on Density”).<sup>xciv</sup> Este modelo de solvatação implícito foi empregado nas simulações, em vez de moléculas explícitas de solventes, assumindo que a troca de energia entre o soluto e o DMSO é insignificante. As trajetórias quase-clássicas foram processadas com JPROGDYN, a 383,15 K. Os modos normais da estrutura do estado de transição foram dados como a energia do ponto zero, e foi utilizada uma distribuição de Boltzmann das energias vibracionais quantizadas. Estruturas de partida com velocidades iniciais de forma randômica foram propagadas dessas estruturas de partida deslocadas, onde os deslocamentos representam uma distribuição de Boltzmann. As trajetórias foram então propagadas para frente (250-1200 fs) e para trás (250 fs) com um “timestep” de 1,0 fs até que o produto ou o reagente fosse alcançado. De um total de 554 trajetórias, 154 prosseguiu de reagente para o produto, 348 recruzou de produto para produto e 52 trajetórias falharam. Uma distribuição de Boltzmann dos comprimentos das ligações C-N (2,58 Å) e C-H (1,13 Å) das estruturas iniciais são representadas na Figura 4.2, mostrando uma distribuição normal dos pontos de partida. A Figura 4.3 mostra a distribuição dos comprimentos de ligação das duas ligações C-H e C-N envolvidas nas trajetórias. Para a ligação C-H, o tempo médio de formação da ligação foi de

110,06 fs, com uma diferença de tempo de formação da ligação de 10 a 160 fs. Para a ligação C-N, o tempo médio de formação de ligação foi de 316,88 fs, com uma diferença de tempo de 200 a 620 fs. Portanto, o *time gap* médio entre a formação da primeira e segunda ligação foi de 207 fs.

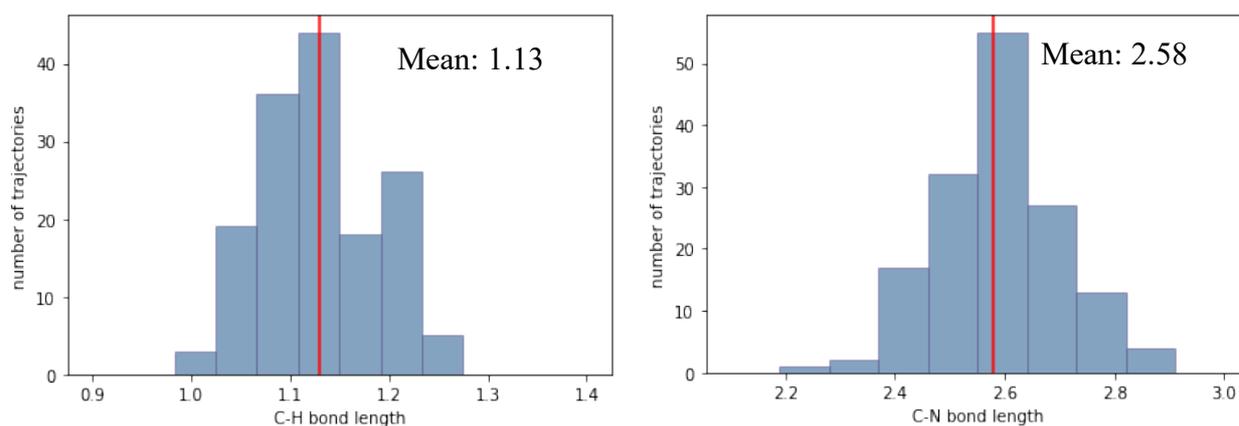


Figura 4.2. Distribuição de Boltzmann dos comprimentos de ligação das estruturas de TS4 iniciais para a) ligação C-H e b) ligação C-N.

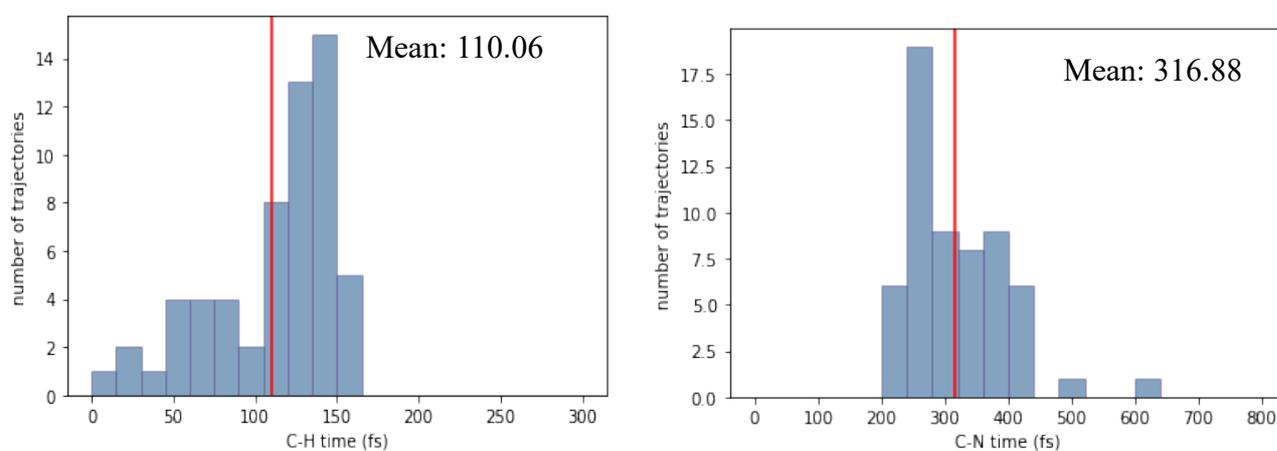


Figura 4.3. Time gap médio entre a formação da primeira e segunda ligação para a) ligação C-H e b) ligação C-N.

Nós escolhemos apenas 29 trajetórias das 154 trajetórias produtivas para representação gráfica a fim de tornar as imagens mais visíveis. A seleção foi realizada levando em conta os comprimentos médios de ligação C-N do

ponto de partida do TS. Entre 59 trajetórias com comprimentos de ligação C-N de 2,5-2,65 Å, selecionamos metade das trajetórias arbitrariamente (29 trajetórias). Os plots de O-H vs C-H, O-H vs C-N e C-H-O vs C-H estão representados nas Figura 4.4, Figura 4.5, Figura 4.6, respectivamente.

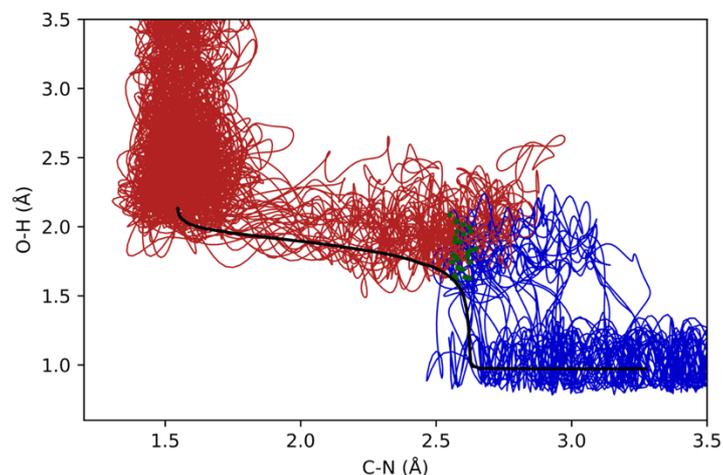


Figura 4.4. Plote dos comprimentos de ligação O-H vs C-N para 29 trajetórias produtivas. Trajetórias para trás (vermelho); Trajetórias para frente (azul); Estrutura inicial do TS (pontos verdes); IRC (linha preta).

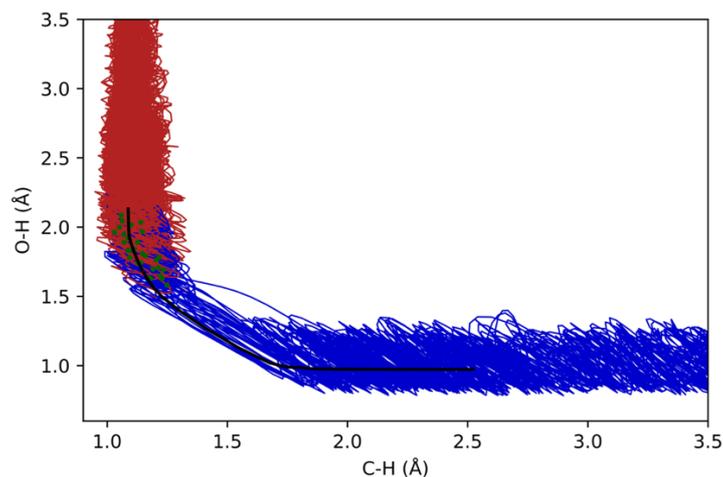


Figura 4.5. Plote dos comprimentos de ligação O-H vs C-H para 29 trajetórias produtivas. Trajetórias para trás (vermelho); Trajetórias para frente (azul); Estrutura inicial do TS (pontos verdes); IRC (linha preta)

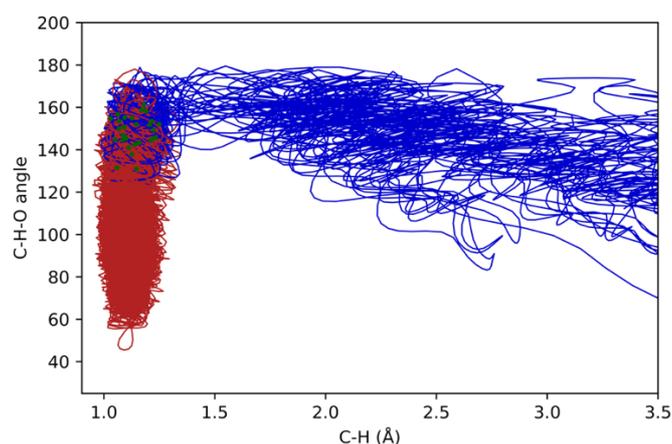


Figura 4.6. Plote do angulo C-H-O vs ligação C-H para 29 trajetórias produtivas. Trajetórias para trás (vermelho); Trajetórias para frente (azul); Estrutura inicial do TS (pontos verdes); IRC (linha preta).

Para determinar o comprimento em que C-H e C-N possam ser consideradas como uma ligação quebrada, foram propagadas trajetórias do ponto mínimo (reagente), em que foram utilizados o maior valor das ligações C-N (1,72) e C-H (1,28) (Figura 4.7).

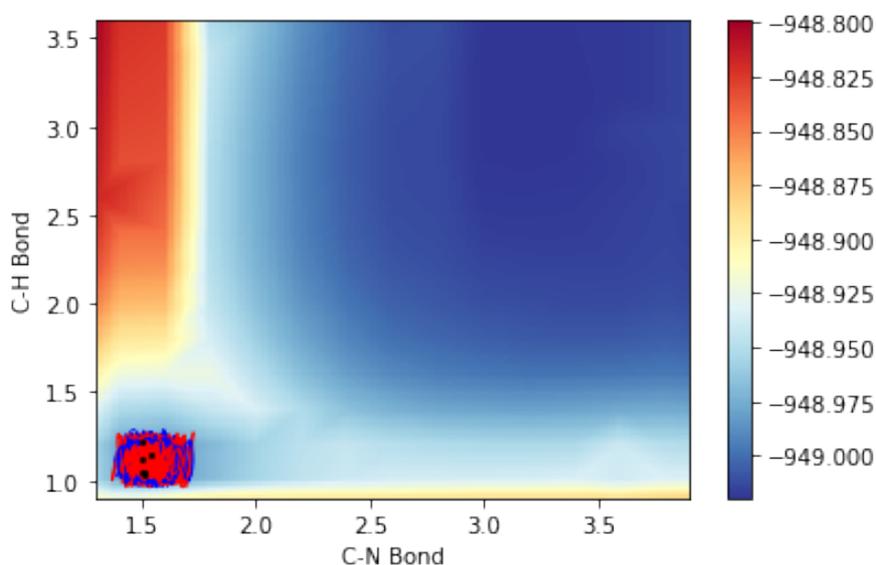


Figura 4.7. Trajetórias realizadas para o ponto de mínimo (reagente). Trajetórias para trás (vermelho); Trajetórias para frente (azul); Estrutura inicial do TS (pontos pretos).

Um exemplo de uma trajetória arbitrária está representado na Figura 4.8.

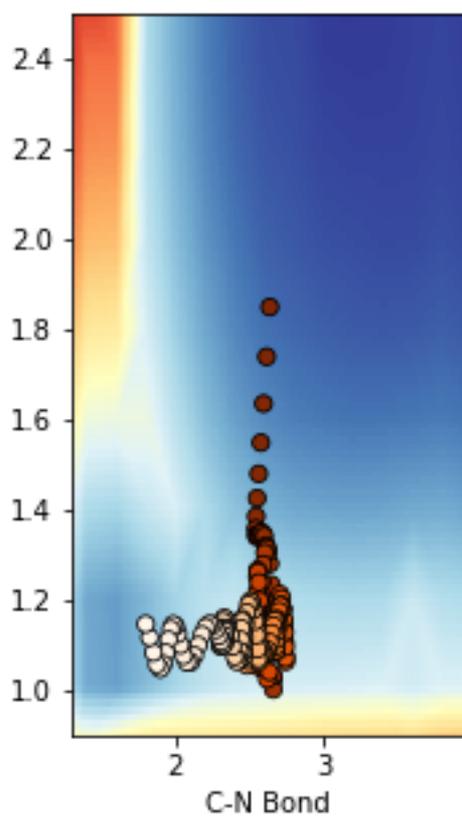


Figura 4.8. Exemplo de uma trajetória arbitrária em função das ligações C-N e C-H.

## 5 - Referências Bibliográficas

---

- <sup>1</sup> ANASTAS, P., EGHBALI, N. "Green chemistry: principles and practice". *Chemical Society Reviews*, v. 39, n. 1, p. 301, 2010.
- <sup>2</sup> HOUK, K. N., CHEONG, P. H.-Y. "Computational prediction of small-molecule catalysts". *Nature*, v. 455, p. 309, 2008.
- <sup>3</sup> SIGMAN, M. S., HARPER, K. C., BESS, E. N., MILO, A. "The development of multidimensional analysis tools for asymmetric catalysis and beyond". *Accounts of Chemical Research*, v. 49, n. 6, p. 1292, 2016.
- <sup>4</sup> CABRELE, C., REISER, O. "The modern face of synthetic heterocyclic chemistry". *The Journal of Organic Chemistry*, v. 81, n. 21, p. 10109, 2016.
- <sup>5</sup> (a) SHALINI, K., KUMAR, N., DRABU, S., SHARMA, P. K. "Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles". *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, v. 7, p. 668, 2011; (b) Five-Membered Heterocycles with Three Heteroatoms: Triazoles. In: (Ed.). *Modern Heterocyclic Chemistry*.
- <sup>6</sup> KUMAR, S. S., HELEN, P. K. "Synthesis and biological applications of triazole derivatives – A review". *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, v. 10, n. 1, p. 40, 2013.
- <sup>7</sup> JALANI, H. B., KARAGÖZ, A. Ç., TSOGOEVA, S. B. "Synthesis of substituted 1,2,3-triazoles via metal-free Click cycloaddition reactions and alternative cyclization methods". *Synthesis*, v. 49, n. 01, p. 29, 2017.
- <sup>8</sup> KOLB, H. C., FINN, M. G., SHARPLESS, K. B. "Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions". *Angewandte Chemie International Edition*, v. 40, n. 11, p. 2004, 2001.
- <sup>9</sup> HUISGEN, R. "1,3-Dipolar cycloaddition chemistry". (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, p. 1-176, 1984.
- <sup>10</sup> (a) ROSTOVTSEV, V. V., GREEN, L. G., FOKIN, V. V., SHARPLESS, K. B. "A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(i)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes". *Angewandte Chemie International Edition*, v. 41, n. 14, p. 2596, 2002; (b) TORNØE, C. W., CHRISTENSEN, C., MELDAL, M. "Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(i)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides". *The Journal of Organic Chemistry*, v. 67, n. 9, p. 3057, 2002; (c) HIMO, F., LOVELL, T., HILGRAF, R., ROSTOVTSEV, V. V., NOODLEMAN, L., SHARPLESS, K. B., FOKIN, V. V. "Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates". *Journal of the American Chemical Society*, v. 127, n. 1, p. 210, 2005; (d) BOCK, V. D., HIEMSTRA, H., VAN MAARSEVEEN, J. H. "CuI-catalyzed alkyne-azide "Click" cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective". *European Journal of Organic Chemistry*, v. 2006, n. 1, p. 51, 2006; (e) HEIN, J. E., FOKIN, V. V. "Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(i) acetylides". *Chemical Society Reviews*, v. 39, n. 4, p. 1302, 2010; (f) BUCKLEY, B. R., DANN, S. E., HEANEY, H. "Experimental evidence for the involvement of dinuclear alkynylcopper(i) complexes in alkyne-azide chemistry". *Chemistry – A European Journal*, v. 16, n. 21, p. 6278, 2010.

- 
- <sup>11</sup> BOREN, B. C., NARAYAN, S., RASMUSSEN, L. K., ZHANG, L., ZHAO, H., LIN, Z., JIA, G., FOKIN, V. V. "Ruthenium-catalyzed azide–alkyne cycloaddition: scope and mechanism". *Journal of the American Chemical Society*, v. 130, n. 28, p. 8923, 2008.
- <sup>12</sup> SCHULZE, B., SCHUBERT, U. S. "Beyond click chemistry - supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles". *Chemical Society Reviews*, v. 43, n. 8, p. 2522, 2014.
- <sup>13</sup> MELDAL, M., TORNØE, C. W. "Cu-catalyzed azide–alkyne cycloaddition". *Chemical Reviews*, v. 108, n. 8, p. 2952, 2008.
- <sup>14</sup> (a) RAMACHARY, D. B., RAMAKUMAR, K., NARAYANA, V. V. "Amino acid-catalyzed cascade [3+2]-cycloaddition/hydrolysis reactions based on the push–pull dienamine platform: synthesis of highly functionalized NH-1,2,3-triazoles". *Chemistry – A European Journal*, v. 14, n. 30, p. 9143, 2008; (b) DANENCE, L. J. T., GAO, Y., LI, M., HUANG, Y., WANG, J. "Organocatalytic enamide–azide cycloaddition reactions: regioselective synthesis of 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazoles". *Chemistry – A European Journal*, v. 17, n. 13, p. 3584, 2011; (c) BELKHEIRA, M., EL ABED, D., PONS, J.-M., BRESSY, C. "Organocatalytic synthesis of 1,2,3-triazoles from unactivated ketones and arylazides". *Chemistry – A European Journal*, v. 17, n. 46, p. 12917, 2011; (d) WANG, L., PENG, S., DANENCE, L. J. T., GAO, Y., WANG, J. "Amine-catalyzed [3+2] Huisgen cycloaddition strategy for the efficient assembly of highly substituted 1,2,3-triazoles". *Chemistry – A European Journal*, v. 18, n. 19, p. 6088, 2012; (e) RAMACHARY, D. B., SHASHANK, A. B. "Organocatalytic triazole formation, followed by oxidative aromatization: regioselective metal-free synthesis of benzotriazoles". *Chemistry – A European Journal*, v. 19, n. 39, p. 13175, 2013; (f) YEUNG, D. K. J., GAO, T., HUANG, J., SUN, S., GUO, H., WANG, J. "Organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reactions of ketones and azides with water as a solvent". *Green Chemistry*, v. 15, n. 9, p. 2384, 2013; (g) LI, W., JIA, Q., DU, Z., WANG, J. "Direct access to triazole-olefins through catalytic cycloaddition of azides to unsaturated aldehydes". *Chemical Communications*, v. 49, n. 86, p. 10187, 2013.
- <sup>15</sup> AHSANULLAH, SCHMIEDER, P., KÜHNE, R., RADEMANN, J. "Metal-free, regioselective triazole ligations that deliver locked cis peptide mimetics". *Angewandte Chemie International Edition*, v. 48, n. 27, p. 5042, 2009.
- <sup>16</sup> SAHU, D., DEY, S., PATHAK, T., GANGULY, B. "Regioselectivity of vinyl sulfone based 1,3-dipolar cycloaddition reactions with sugar azides by computational and experimental studies". *Organic Letters*, v. 16, n. 8, p. 2100, 2014.
- <sup>17</sup> ALI, A., CORREA, A. G., ALVES, D., ZUKERMAN-SCHPECTOR, J., WESTERMANN, B., FERREIRA, M. A. B., PAIXAO, M. W. "An efficient one-pot strategy for the highly regioselective metal-free synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles". *Chemical Communications*, v. 50, n. 80, p. 11926, 2014.
- <sup>18</sup> ZEFIROV, N. S., CHAPOVSKAYA, N. K., KOLESNIKOV, V. V. "Synthesis of 1,2,3-triazoles by reaction of azide ion with [small alpha][small beta]-unsaturated nitro-compounds and nitriles". *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, n. 17, p. 1001, 1971.
- <sup>19</sup> WANG, Y.-C., XIE, Y.-Y., QU, H.-E., WANG, H.-S., PAN, Y.-M., HUANG, F.-P. "Ce(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed [3 + 2] cycloaddition of azides with nitroolefins: regioselective synthesis of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles". *The Journal of Organic Chemistry*, v. 79, n. 10, p. 4463, 2014.

- 
- <sup>20</sup> THOMAS, J., JOHN, J., PAREKH, N., DEHAEN, W. “A metal-free three-component reaction for the regioselective synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles”. *Angewandte Chemie*, v. 126, n. 38, p. 10319, 2014.
- <sup>21</sup> (a) AMANTINI, D., FRINGUELLI, F., PIERMATTI, O., PIZZO, F., ZUNINO, E., VACCARO, L. “Synthesis of 4-Aryl-1H-1,2,3-triazoles through TBAF-catalyzed [3 + 2] cycloaddition of 2-aryl-1-nitroethenes with TMSN<sub>3</sub> under solvent-free conditions”. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 70, n. 16, p. 6526, 2005; (b) D'AMBROSIO, G., FRINGUELLI, F., PIZZO, F., VACCARO, L. “TBAF-catalyzed [3 + 2]cycloaddition of TMSN<sub>3</sub> to 3-nitrocoumarins under SFC: an effective green route to chromeno[3,4-d][1,2,3]triazol-4(3H)-ones”. *Green Chemistry*, v. 7, n. 12, p. 874, 2005.
- <sup>22</sup> (a) HABIB, P. M., RAMA RAJU, B., KAVALA, V., KUO, C.-W., YAO, C.-F. “Catalyst-free 1,3-dipolar cycloaddition of 3-nitrochromen with sodium azide: a facile method for the synthesis of 4-aryl-1,4-dihydrochromeno[4,3-d][1,2,3]triazole derivatives”. *Tetrahedron*, v. 65, n. 29, p. 5799, 2009; (b) WANG, T., HU, X.-C., HUANG, X.-J., LI, X.-S., XIE, J.-W. “Efficient synthesis of functionalized 1,2,3-triazoles by catalyst-free 1,3-dipolar cycloaddition of nitroalkenes with sodium azide”. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 23, p. 1119, 2012.
- <sup>23</sup> QUAN, X.-J., REN, Z.-H., WANG, Y.-Y., GUAN, Z.-H. “p-Toluenesulfonic acid mediated 1,3-dipolar cycloaddition of nitroolefins with NaN<sub>3</sub> for synthesis of 4-aryl-NH-1,2,3-triazoles”. *Organic Letters*, v. 16, n. 21, p. 5728, 2014.
- <sup>24</sup> QUICLET-SIRE, B., ZARD, S. Z. “The synthesis of 1,2,3-triazoles from nitroalkenes – revisited”. *Synthesis*, v. 2005, n. 19, p. 3319, 2005.
- <sup>25</sup> WOODWARD, R. B., HOFFMANN, R. “The conservation of orbital symmetry”. *Angewandte Chemie International Edition in English*, v. 8, n. 11, p. 781, 1969.
- <sup>26</sup> (a) SUSTMANN, R. “A simple model for substituent effects in cycloaddition reactions. I. 1,3-dipolar cycloadditions”. *Tetrahedron Letters*, v. 12, n. 29, p. 2717, 1971; (b) SUSTMANN, R. “Orbital energy control of cycloaddition reactivity”. *Pure and Applied Chemistry*. 40: 569 p. 1974; (c) SUSTMANN, R., TRILL, H. “Substituent effects in 1,3-dipolar cycloadditions of phenyl azide”. *Angewandte Chemie International Edition in English*, v. 11, n. 9, p. 838, 1972.
- <sup>27</sup> (a) HOUK, K. N. “Frontier molecular orbital theory of cycloaddition reactions”. *Accounts of Chemical Research*, v. 8, n. 11, p. 361, 1975; (b) HOUK, K. N., SIMS, J., DUKE, R. E., STROZIER, R. W., GEORGE, J. K. “Frontier molecular orbitals of 1,3 dipoles and dipolarophiles”. *Journal of the American Chemical Society*, v. 95, n. 22, p. 7287, 1973; (c) HOUK, K. N., SIMS, J., WATTS, C. R., LUSKUS, L. J. “Origin of reactivity, regioselectivity, and periselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions”. *Journal of the American Chemical Society*, v. 95, n. 22, p. 7301, 1973.
- <sup>28</sup> (a) ESS, D. H., HOUK, K. N. “Theory of 1,3-dipolar cycloadditions: distortion/interaction and frontier molecular orbital models”. *Journal of the American Chemical Society*, v. 130, n. 31, p. 10187, 2008; (b) ESS, D. H., HOUK, K. N. “Distortion/interaction energy control of 1,3-dipolar cycloaddition reactivity”. *Journal of the American Chemical Society*, v. 129, n. 35, p. 10646, 2007.
- <sup>29</sup> (a) PAINTER, P. P., PEMBERTON, R. P., WONG, B. M., HO, K. C., TANTILLO, D. J. “The viability of nitron–alkene (3 + 2) cycloadditions in alkaloid biosynthesis”. *The Journal*

---

of Organic Chemistry, v. 79, n. 1, p. 432, 2014; (b) ANAFCHEH, M., GHAFOURI, R. “1,3-Dipolar cycloaddition of BC<sub>2</sub>N nanotubes: A DFT study”. Computational and Theoretical Chemistry, v. 1034, p. 32, 2014; (c) MORIN, M. S. T., ST-CYR, D. J., ARNDTSEN, B. A., KRENSKE, E. H., HOUK, K. N. “Modular mesoionics: understanding and controlling regioselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions of münchnone derivatives”. Journal of the American Chemical Society, v. 135, n. 46, p. 17349, 2013; (d) LOPEZ, S. A., MUNK, M. E., HOUK, K. N. “Mechanisms and transition states of 1,3-dipolar cycloadditions of phenyl azide with enamines: a computational analysis”. The Journal of Organic Chemistry, v. 78, n. 4, p. 1576, 2013.

<sup>30</sup> (a) VAN ZEIST, W.-J., BICKELHAUPT, F. M. “The activation strain model of chemical reactivity”. Organic & Biomolecular Chemistry, v. 8, n. 14, p. 3118, 2010; (b) FERNANDEZ, I. “Combined activation strain model and energy decomposition analysis methods: a new way to understand pericyclic reactions”. Physical Chemistry Chemical Physics, v. 16, n. 17, p. 7662, 2014; (c) WANG, H., HOUK, K. N. “Torsional control of stereoselectivities in electrophilic additions and cycloadditions to alkenes”. Chemical Science, v. 5, n. 2, p. 462, 2014.

<sup>31</sup> (a) BARANSKI, A. “Solvent effect on the [2+3] cycloaddition of 1-nitropropene to methylazide in the light of PM3/COSMO computational study”. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, v. 499, n. 1, p. 185, 2000; (b) BARAŃSKI, A. “PM3 study of the [2 + 3] cycloaddition of 1-nitropropene to methylazide”. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, v. 432, n. 3, p. 229, 1998.

<sup>32</sup> AGARD, N. J.; PRESCHER, J. A.; BERTOZZI, C. R. “A strain-promoted [3 + 2] azide–alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems”. J. Am. Chem. Soc. v. 126, n. 46, p.15046, 2004.

<sup>33</sup> SCHOENEBECK, F.; ESS, D. H.; JONES, G. O.; HOUK, K. N. “Reactivity and regioselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions of azides to strained alkynes and alkenes: a computational study”. J. Am. Chem. Soc. v. 131, n. 23, p. 8121, 2009.

<sup>34</sup> GOLD, B., ARONOFF, M. R., RAINES, R. T. “Decreasing distortion energies without strain: diazo-selective 1,3-dipolar cycloadditions”. The Journal of Organic Chemistry, v. 81, n. 14, p. 5998, 2016.

<sup>35</sup> GÓMEZ-GALLEGO, M., SIERRA, M. A. “Kinetic isotope effects in the study of organometallic reaction mechanisms”. Chemical Reviews, v. 111, n. 8, p. 4857, 2011.

<sup>36</sup> SINGLETON, D. A., THOMAS, A. A. “High-precision simultaneous determination of multiple small kinetic isotope effects at natural abundance”. Journal of the American Chemical Society, v. 117, n. 36, p. 9357, 1995.

<sup>37</sup> CLARIDGE, T. D. W. “High-resolution NMR techniques in organic chemistry”. Elsevier Science, v. 2, 2008.

<sup>38</sup> KWAN, E. E., PARK, Y., BESSER, H. A., ANDERSON, T. L., JACOBSEN, E. N. “Sensitive and accurate <sup>13</sup>C kinetic isotope effect measurements enabled by polarization transfer”. Journal of the American Chemical Society, v. 139, n. 1, p. 43, 2017.

<sup>39</sup> PENG, Q., DUARTE, F., PATON, R. S. “Computing organic stereoselectivity – from concepts to quantitative calculations and predictions”. Chem. Soc. Rev. v. 45, 6093, 2016.

- 
- <sup>40</sup> YANG, Z., HOUK, K. N. “The dynamics of chemical reactions: atomistic visualizations of organic reactions, and homage to van ’t Hoff”. *Chem. – A Eur. J.*, v. 24, 3916, 2018.
- <sup>41</sup> ESS, D. H.; WHEELER, S. E.; IAFE, R. G.; XU, L.; ÇELEBI-ÖLÇÜM, N.; HOUK, K. N. “Bifurcations on potential energy surfaces of organic reactions”. *Angew. Chemie Int. Ed.*, v. 47, n. 40, p. 7592, 2008.
- <sup>42</sup> BOGLE, X. S., SINGLETON, D. A. “Dynamic origin of the stereoselectivity of a nucleophilic substitution reaction”. *Org. Lett.* v. 14, p. 2528, 2012.
- <sup>43</sup> (a) DOUBLEDAY, C., SUHRADA, C. P. & HOUK, K. N. “Dynamics of the degenerate rearrangement of bicyclo[3.1.0]hex-2-ene”. *J. Am. Chem. Soc.* v.128, p. 90, 2006. (b) BISWAS, B., COLLINS, S. C. & SINGLETON, D. A. “Dynamics and a unified understanding of competitive [2,3]- and [1,2]-sigmatropic rearrangements based on a study of ammonium ylides”. *J. Am. Chem. Soc.* v. 136, p. 3740, 2014. (c) SHAIK, S., DANOVICH, D., SASTRY, G. N., AYALA, P. Y. & SCHLEGEL, H. B. “Dissociative electron transfer, substitution, and borderline mechanisms in reactions of ketyl radical anions. differences and difficulties in their reaction paths”. *J. Am. Chem. Soc.* v. 119, p. 9237, 1997. (d) NIEVES-QUINONES, Y., SINGLETON, D. A. “Dynamics and the regiochemistry of nitration of toluene”. *J. Am. Chem. Soc.* v. 138, p. 15167, 2016.
- <sup>44</sup> TAN, J. S. J.; HIRVONEN, V.; PATON, R. S. “Dynamic intermediates in the radical cation diels–alder cycloaddition: lifetime and suprafacial stereoselectivity”. *Org. Lett.*, v. 20, n. 10, p. 2821, 2018.
- <sup>45</sup> BLACK, K.; LIU, P.; XU, L.; DOUBLEDAY, C.; HOUK, K. N. “Dynamics, transition states, and timing of bond formation in Diels–Alder reactions”. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 109, n. 32, p. 12860, 2012.
- <sup>46</sup> AZIZ, H. R.; SINGLETON, D. A. “Concert along the edge: dynamics and the nature of the border between general and specific acid–base catalysis”. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 139, n.16, p. 5965, 2017.
- <sup>47</sup> (a) HEMMARAGALA, N. M., ABRAHAMSE, H., GEORGE, B. P. A., GANNIMANI, R., GOVENDER, P. “Functionalized silver nanoparticle catalyzed [3+2] cycloaddition reaction: greener route to substituted-1,2,3-triazolines”. *Catalysis Letters*, v. 146, n. 2, p. 464, 2016; (b) NANJUNDASWAMY MARISHETTY, H., HEIDI, A. “Specific synthesis of 1,5-disubstituted-1,2,3-triazolines catalyzed by surface modified activated carbon with MsOH”. *Current Organic Synthesis*, v. 13, n. 1, p. 111, 2016; (c) NANJUNDASWAMY, H. M., ABRAHAMSE, H. “Regioselective synthesis of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles by reusable AlCl<sub>3</sub> immobilized on  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>”. *Synthetic Communications*, v. 45, n. 8, p. 967, 2015; (d) PAPLAL, B., NAGARAJU, S., PALAKOLLU, V., KANVAH, S., KUMAR, B. V., KASHINATH, D. “Synthesis of functionalized 1,2,3-triazoles using Bi<sub>2</sub>WO<sub>6</sub> nanoparticles as efficient and reusable heterogeneous catalyst in aqueous medium”. *RSC Advances*, v. 5, n. 71, p. 57842, 2015.
- <sup>48</sup> (a) MAIUOLO, L., RUSSO, B., ALGIERI, V., NARDI, M., DI GIOIA, M. L., TALLARIDA, M. A., DE NINO, A. “Regioselective synthesis of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles by 1,3-dipolar cycloaddition: Role of Er(OTf)<sub>3</sub>, ionic liquid and water”. *Tetrahedron Letters*, v. 60, n. 9, p. 672, 2019; (b) NINO, A. D., MERINO, P., ALGIERI, V., NARDI, M., GIOIA, M. L. D., RUSSO, B., TALLARIDA, M. A., MAIUOLO, L. “Synthesis of 1,5-

---

functionalized 1,2,3-triazoles using ionic liquid/iron(III) chloride as an efficient and reusable homogeneous catalyst”. *Catalysts*. v. 8, 2018.

<sup>49</sup> ALDER, C. M.; HAYLER, J. D.; HENDERSON, R. K.; REDMAN, A. M.; SHUKLA, L.; SHUSTER, L. E.; SNEDDON, H. F. “Updating and further expanding GSK’s solvent sustainability guide”. *Green Chem.* v. 18, n. 13, 3879, 2016.

<sup>50</sup> ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. “The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function”. *Theor. Chem. Acc.* v. 120, p. 215, 2008.

<sup>51</sup> CHEN, P.-P.; MA, P.; HE, X.; SVATUNEK, D.; LIU, F.; HOUK, K. N. “Computational exploration of ambiphilic reactivity of azides and sustmann’s paradigmatic parabola”. *J. Org. Chem.*, v. 86, n. 8, p. 5792, 2021.

<sup>52</sup> (a) WANG, Z.; HIRSCHI, J. S.; SINGLETON, D. A. “Recrossing and dynamic matching effects on selectivity in a Diels–Alder reaction”. *Angew. Chemie Int. Ed.*, v. 48, p. 9156, 2009. (b) MULLEN, R. G.; SHEA, J.-E.; PETERS, B. “Communication: an existence test for dividing surfaces without recrossing”. *J. Chem. Phys.*, v. 140, p. 41104, 2014. (c) ZINOVJEV, K.; TUNÓN, I. “Quantifying the limits of transition state theory in enzymatic catalysis”. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 114, p. 12390, 2017. (d) SHARIA, O.; HENKELMAN, G. “Analytic dynamical corrections to transition state theory”. *New J. Phys.*, v. 18, p. 13023, 2016.

<sup>53</sup> LI, D.; LIU, L.; TIAN, Y.; AI, Y.; TANG, Z.; SUN, H.; ZHANG, G. “A flow strategy for the rapid, safe and scalable synthesis of N-H 1, 2, 3-triazoles via acetic acid mediated cycloaddition between nitroalkene and NaN<sub>3</sub>”. *Tetrahedron*, v. 73, n. 27, p. 3959, 2017.

<sup>54</sup> MASAOKI MIYASHITA, T. Y., AND AKIRA YOSHIKOSHI. “2-Nitropropene”. *Org. Synth.*, v. 60, p. 101, 1981.

<sup>55</sup> GREGER, J. G.; YOON-MILLER, S. J. P.; BECHTOLD, N. R.; FLEWELLING, S. A.; MACDONALD, J. P.; DOWNEY, C. R.; COHEN, E. A.; PELKEY, E. T. “Synthesis of unsymmetrical 3,4-diaryl-3-pyrrolin-2-ones utilizing pyrrole Weinreb amides”. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 76, n. 20, p. 8203, 2011.

<sup>56</sup> OTERO, J. M.; SOENGAS, R. G.; ESTÉVEZ, J. C.; ESTÉVEZ, R. J.; WATKIN, D. J.; EVINSON, E. L.; NASH, R. J.; FLEET, G. W. J. “Preliminary studies on the transformation of nitrosugars into branched chain iminosugars: synthesis of 1,4-dideoxy-4-c-hydroxymethyl-1,4-imino-pentanols”. *Organic Letters*, v. 9, n. 4, p. 623, 2007.

<sup>57</sup> LIU, M.; REISER, O. “A copper(I) isonitrile complex as a heterogeneous catalyst for azide–alkyne cycloaddition in water”. *Organic Letters*, v. 13, n. 5, p. 1102, 2011.

<sup>58</sup> KIMMEL, K. L.; WEAVER, J. D.; LEE, M.; ELLMAN, J. A. “Catalytic enantioselective protonation of nitronates utilizing an organocatalyst chiral only at sulfur”. *Journal of the American Chemical Society*, v. 134, n. 22, p. 9058, 2012.

<sup>59</sup> FIORAVANTI, S.; PELLACANI, L.; TARDELLA, P. A.; VERGARI, M. C. “Facile and highly stereoselective one-pot synthesis of either (E)- or (Z)-nitro alkenes”. *Organic Letters*, v. 10, n. 7, p. 1449, 2008.

<sup>60</sup> SWIDERSKA, M. A.; STEWART, J. D. “Asymmetric bioreductions of  $\beta$ -nitro acrylates as a route to chiral  $\beta$ -2-amino acids”. *Organic Letters*, v. 8, n. 26, p. 6131, 2006.

- 
- <sup>61</sup> MELTON, J.; MCMURRY, J. E. "New method for the dehydration of nitro alcohols". *The Journal of Organic Chemistry*, v. 40, n. 14, p. 2138, 1975.
- <sup>62</sup> L. LESETICKY, V. F., M. PROCHAZKA. "Isomerisation of nitroolefines. 11. \*isomerisation reaction of nitroethylene". *Collection Czechoslov. Chern. Cornrnun*, v. 38, p. 459, 1973.
- <sup>63</sup> WOODCOCK, S. R.; MARWITZ, A. J. V; BRUNO, P.; BRANCHAUD, B. P. "Synthesis of nitrolipids. All four possible diastereomers of nitrooleic acids: (E)- and (Z)-, 9- and 10-nitro-octadec-9-enoic acids". *Organic Letters*, v. 8, n. 18, p. 3931, 2006.
- <sup>64</sup> SAFA, K. D.; MOUSAZADEH, H. "Synthesis of novel 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles bearing organosilicon-sulfur groups via the click reaction sonocatalyzed by LaCuxMn1-xO3 nanoparticles". *Synthetic Communications*, v. 46, n. 19, p. 1595, 2016.
- <sup>65</sup> (a) KORNBLUM, N.; LARSON, H. O.; BLACKWOOD, R. K.; MOOBERRY, D. D.; OLIVETO, E. P.; GRAHAM, G. E. "A new method for the synthesis of aliphatic nitro compounds<sup>1,2</sup>". *J. Am. Chem. Soc.* v. 78, p. 1497, 1956. (b) GREGER, J. G.; YOON-MILLER, S. J. P.; BECHTOLD, N. R.; FLEWELLING, S. A.; MACDONALD, J. P.; DOWNEY, C. R.; COHEN, E. A.; PELKEY, E. T. "Synthesis of unsymmetrical 3,4-diaryl-3-pyrrolin-2-ones utilizing pyrrole Weinreb amides". *J. Org. Chem.* v. 76, p. 8203, 2011.
- <sup>66</sup> BALLINI, R., BARBONI, L. & GIARLO, G. "The first conversion of primary alkyl halides to nitroalkanes under aqueous medium". *J. Org. Chem.* v. 69, p. 6907, 2004.
- <sup>67</sup> ALAIME, T., DELOTS, A., PASQUINET, E., SUZENET, F., GUILLAUMET, G. "Scalable, easy synthesis, and efficient isolation of aryl nitromethanes: a revival of the Victor Meyer reaction". *Tetrahedron.* v. 72, p. 1337, 2016.
- <sup>68</sup> DÖMLING, A. "Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry". *Chem. Rev.* v. 106, n. 1, p. 17, 2006.
- <sup>69</sup> (a) I. UGI, R. MEYR, U. FETZER, E C. STEINBRUCKNER, *Angew. Chem.*, 71, 386, 1959; (b) I. UGI, C. STEINBRUCKNER, *Angew. Chem.* 72, 267-268, 1960; (c) I. UGI, *Angew. Chem.*, 74, 9, 1962.
- <sup>70</sup> M. PASSERINI E L. SIMONE, *Gazz. Chim. Ital.*, v. 51, p. 126, 1921.
- <sup>71</sup> ROCHA, R. O.; RODRIGUES, M. O.; NETO, B. A. D. "Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores". *ACS Omega.* v. 5, n. 2, p. 972, 2020.
- <sup>72</sup> MEDEIROS, G. A.; DA SILVA, W. A.; BATAGLION, G. A.; FERREIRA, D. A. C.; DE OLIVEIRA, H. C. B.; EBERLIN, M. N.; NETO, B. A. D. "Probing the mechanism of the Ugi four-component reaction with charge-tagged reagents by ESI-MS(/MS)". *Chem. Commun.*, v. 50, n. 3, p. 338, 2014.
- <sup>73</sup> CHÉRON, N.; RAMOZZI, R.; KAÏM, L. EL; GRIMAUD, L.; FLEURAT-LESSARD, P. "Challenging 50 years of established views on Ugi reaction: a theoretical approach". *J. Org. Chem.* v. 77, n. 3, p. 1361, 2012.
- <sup>74</sup> JIAN, Z.; PEIYUAN, Y.; SHAO-YU, L.; HE, S.; SHAO-HUA, X.; (JOELLE), W. J.; N., H. K.; BIN, T. "Asymmetric phosphoric acid-catalyzed four-component Ugi reaction". *Science.* p. 361, 2018.

- 
- <sup>75</sup> (a) MARQUARDING, D.; HOFFMANN, P.; HEITZER, H.; UGI, I. Stereoselective syntheses. V. Isonitriles. XXIV. "Stereoselective four-component condensations of alpha-ferrocenylethylamine and its absolute configuration". *J. Am. Chem. Soc.* v. 92, n. 7, p. 1969, 1970; (b) KUNZ, H.; PFRENGLE, W. "Asymmetric synthesis on carbohydrate templates: stereoselective Ugi-synthesis of alpha-amino acid derivatives". *J. Am. Chem. Soc.* v. 110, n. 2, p. 651, 1988.
- <sup>76</sup> (a) KUNZ, H.; PFRENGLE, W. "Asymmetric synthesis on carbohydrate templates: stereoselective Ugi-synthesis of alpha-amino acid derivatives". *J. Am. Chem. Soc.* v. 110, n. 2, p. 651, 1988; (b) ZIEGLER, T.; SCHLÖMER, R.; KOCH, C. "Passerini and Ugi reactions of anomeric glucosyl isonitriles". *Tetrahedron Lett.* v. 39, n. 33, p. 5957, 1998; (c) NENAJDENKO, V. G.; REZNICHENKO, A. L.; BALENKOVA, E. S. "Diastereoselective Ugi reaction without chiral amines: the synthesis of chiral pyrroloketopiperazines". *Tetrahedron*, v. 63, n. 14, p. 3031, 2007.
- <sup>77</sup> OOI, T.; CRUDDEN, C. "2021 Nobel laureates recognized in organocatalysis". *ACS Catal.* v. 11, n. 24, p. 15234, 2021.
- <sup>78</sup> BANFI, L.; BASSO, A.; MONI, L.; RIVA, R. "The alternative route to enantiopure multicomponent reaction products: biocatalytic or organocatalytic enantioselective production of inputs for multicomponent reactions". *European J. Org. Chem.* n. 10, p. 2005, 2014.
- <sup>79</sup> RIGUET, E. "Enantioselective organocatalytic Friedel–Crafts alkylation reaction of indoles with 5-hydroxyfuran-2(5h)-one: access to chiral  $\gamma$ -lactones and  $\gamma$ -lactams via a Ugi 4-center 3-component reaction". *J. Org. Chem.* v. 76, n. 20, p. 8143, 2011.
- <sup>80</sup> MONI, L.; BANFI, L.; BASSO, A.; GALATINI, A.; SPALLAROSSA, M.; RIVA, R. Enantio- and Diastereoselective Synthesis of Highly Substituted Benzazepines by a Multicomponent Strategy Coupled with Organocatalytic and Enzymatic Procedures. *J. Org. Chem.* 79 (1), 339–351, 2014.
- <sup>81</sup> (a) ECHEMENDÍA, R.; DE LA TORRE, A. F.; MONTEIRO, J. L.; PILA, M.; CORRÊA, A. G.; WESTERMANN, B.; RIVERA, D. G.; PAIXÃO, M. W. "Highly stereoselective synthesis of natural-product-like hybrids by an organocatalytic/multicomponent reaction sequence". *Angew. Chemie - Int. Ed.* v. 54, n. 26, p. 7621, 2015; (b) ECHEMENDÍA, R.; DA SILVA, G. P.; KAWAMURA, M. Y.; DE LA TORRE, A. F.; CORRÊA, A. G.; FERREIRA, M. A. B.; RIVERA, D. G.; PAIXÃO, M. W. "A stereoselective sequential organocascade and multicomponent approach for the preparation of tetrahydropyridines and chimeric derivatives". *Chem. Commun.* v. 55, n. 3, p. 286, 2019; (c) FERNANDES, V. A.; LIMA, R. N.; BROTERSON, Y. B.; KAWAMURA, M. Y.; ECHEMENDÍA, R.; DE LA TORRE, A. F.; FERREIRA, M. A. B.; RIVERA, D. G.; PAIXÃO, M. W. "Direct access to tetrasubstituted cyclopentenyl scaffolds through a diastereoselective isocyanide-based multicomponent reaction". *Chem. Sci.* v. 12, n. 48, p. 15862, 2021.
- <sup>82</sup> Gaussian 16, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven,

---

T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

<sup>83</sup> (a) MacroModel, version 9.9, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2012; (b) N. G. J. RICHARDS, W. C. GUIDA, R. LISKAMP, M. LIPTON, C. CAUFIELD, G. CHANG, T. HENDRICKSON, W. C. STILL, *J. Comput. Chem.*, 11, 440-467, 1990.

<sup>84</sup> J. CONTRERAS-GARCIA, E. R. JOHNSON, S. KEINAN, R. CHAUDRET, J.-P. PIQUEMAL, D. N. BERATAN, W. T. YANG, *J. Chem. Theory Comput.*, 7, 625, 2011.

<sup>85</sup> W. HUMPHREY, A. DALKE, K. SCHULTEN, *J. Mol. Graphics*, 14, 33, 1996.

<sup>lxxxvi</sup> ARMAREGO, W. L. F., PERRIN, D. D. “Purification of laboratory chemicals”. Butterworth Heinemann, 1997.

<sup>lxxxvii</sup> BOSANAC, T.; WILCOX, C. S. “Precipiton reagents: precipiton phosphines for solution-phase reductions”. *Org. Lett.* v. 6, n. 14, p. 2321, 2004.

<sup>lxxxviii</sup> CUETOS, A.; BISOGNO, F. R.; LAVANDERA, I.; GOTOR, V. “Coupling biocatalysis and click chemistry: one-pot two-step convergent synthesis of enantioenriched 1,2,3-triazole-derived diols”. *Chem. Commun.* v. 49, n. 26, p. 2625, 2013.

<sup>lxxxix</sup> SUN, Y.-Y.; YI, J.; LU, X.; ZHANG, Z.-Q.; XIAO, B.; FU, Y. “Cu-Catalyzed Suzuki–Miyaura reactions of primary and secondary benzyl halides with arylboronates”. *Chem. Commun.* v. 50, n. 75, p. 11060, 2014.

<sup>xc</sup> GREGER, J. G.; YOON-MILLER, S. J. P.; BECHTOLD, N. R.; FLEWELLING, S. A.; MACDONALD, J. P.; DOWNEY, C. R.; COHEN, E. A.; PELKEY, E. T. “Synthesis of unsymmetrical 3,4-diaryl-3-pyrrolin-2-ones utilizing pyrrole Weinreb amides”. *J. Org. Chem.* v. 76, n. 20, p. 8203, 2011.

<sup>xci</sup> ALAIME, T.; DELOTS, A.; PASQUINET, E.; SUZENET, F.; GUILLAUMET, G. “Scalable, easy synthesis, and efficient isolation of aryl nitromethanes: a revival of the Victor Meyer reaction”. *Tetrahedron.* v. 72, n. 10, p. 1337, 2016.

<sup>xcii</sup> OTERO, J. M.; SOENGAS, R. G.; ESTÉVEZ, J. C.; ESTÉVEZ, R. J.; WATKIN, D. J.; EVINSON, E. L.; NASH, R. J.; FLEET, G. W. J. “Preliminary studies on the transformation of nitrosugars into branched chain iminosugars: synthesis of 1,4-dideoxy-4-c-hydroxymethyl-1,4-imino-pentanol”. *Org. Lett.* v. 9, n. 4, p. 623, 2007.

<sup>xciii</sup> WOODCOCK, S. R.; MARWITZ, A. J. V.; BRUNO, P.; BRANCHAUD, B. P. “Synthesis of nitrolipids. all four possible diastereomers of nitrooleic acids: (E)- and (Z)-, 9- and 10-nitro-octadec-9-enoic acids”. *Org. Lett.* v. 8, n. 18, p. 3931, 2006.

<sup>xciv</sup> Para referências de IEF-PCM e SMD: (a) CANCÈS, E.; MENNUCCI, B.; TOMASI, J. “A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics”. *J. Chem. Phys.* v. 107, p. 3032, 1997. (b) MENNUCCI, B.; CANCÈS, E.; TOMASI, J. “Evaluation of solvent effects in isotropic and anisotropic dielectrics and in ionic solutions with a unified integral equation method: theoretical bases, computational implementation, and numerical applications”. *J. Phys. Chem. B.* v. 101, p. 10506, 1997. (c) MENNUCCI, B.; TOMASI, J. “Continuum solvation models: a new approach to the problem of solute’s charge distribution and cavity

---

boundaries”. *J. Chem. Phys.* v. 106, p. 5151, 1997. (d) TOMASI, J.; MENNUCCI, T. B.; CANCE`S, E. “The IEF version of the PCM solvation method: an overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM Ab initio level”. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* v. 464, p. 211, 1999. (e) SCALMANI, G.; FRISCH, M. J. “Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism”. *J. Chem. Phys.* v. 132, 114110, 2010. (f) MARENICH, A. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. “Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions”. *J. Phys. Chem. B.* v. 113, 6378, 2009.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**“ESTUDO MECANÍSTICO DE REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO  
E CICLIZAÇÃO ATRAVÉS DE FERRAMENTAS  
EXPERIMENTAIS E TEÓRICAS”**

## **APÊNDICE**

**Meire Yasuko Kawamura\***

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTORA EM CIÊNCIAS, área de concentração: QUÍMICA ORGÂNICA

**Orientador: Marco Antonio Barbosa Ferreira**

**Coorientador: Ricardo Samuel Schwab**

**\*bolsista FAPESP**

**São Carlos - SP  
2022**

## CONTEÚDO

1.	<i>Espectros de RMN</i> .....	210
2.	<i>Efeito Isotópico de Abundância Natural</i> .....	241
3.	<i>IRC (intrinsic reaction coordinate)</i> .....	249
4.	<i>Coordenadas de Reação</i> .....	275
5.	<i>Arquivo de Configuração para PyQuiver</i> .....	327
6.	<i>Arquivo de Input para Jprogdyn</i> .....	329

# 1. Espectros de RMN

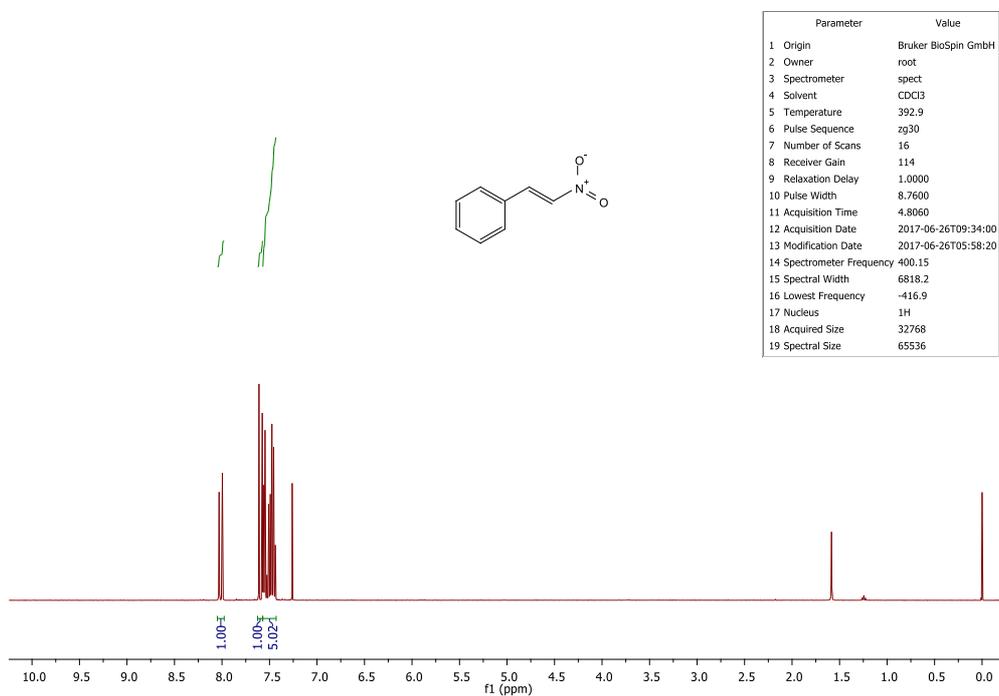


Figura 1. RMN de  $^1\text{H}$  do  $\beta$ -nitroestireno (1).

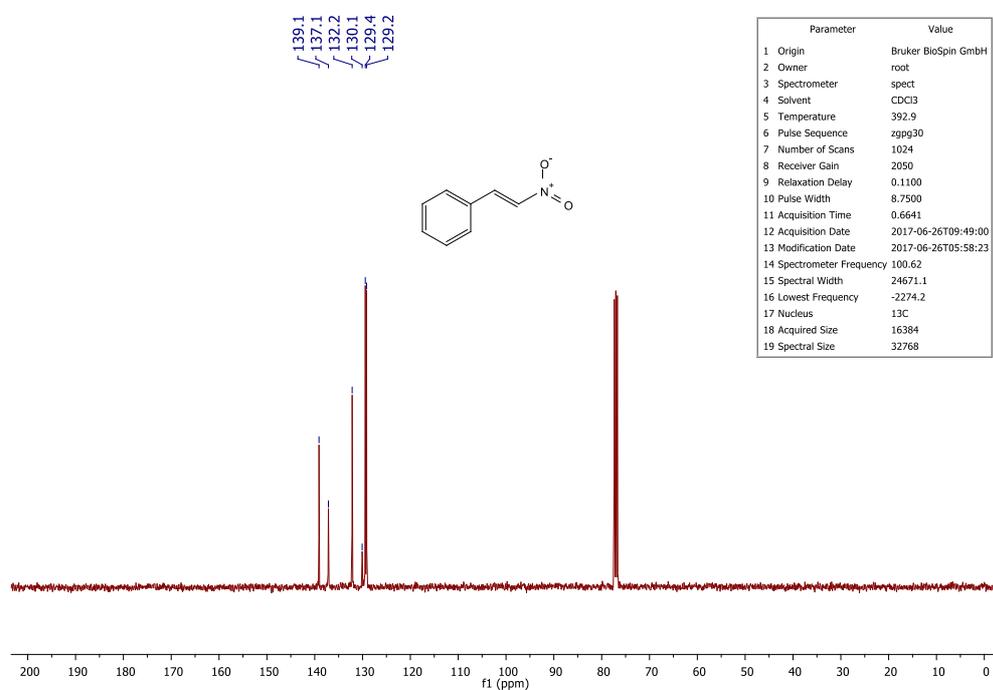


Figura 2. RMN de  $^{13}\text{C}$  do  $\beta$ -nitroestireno (1).

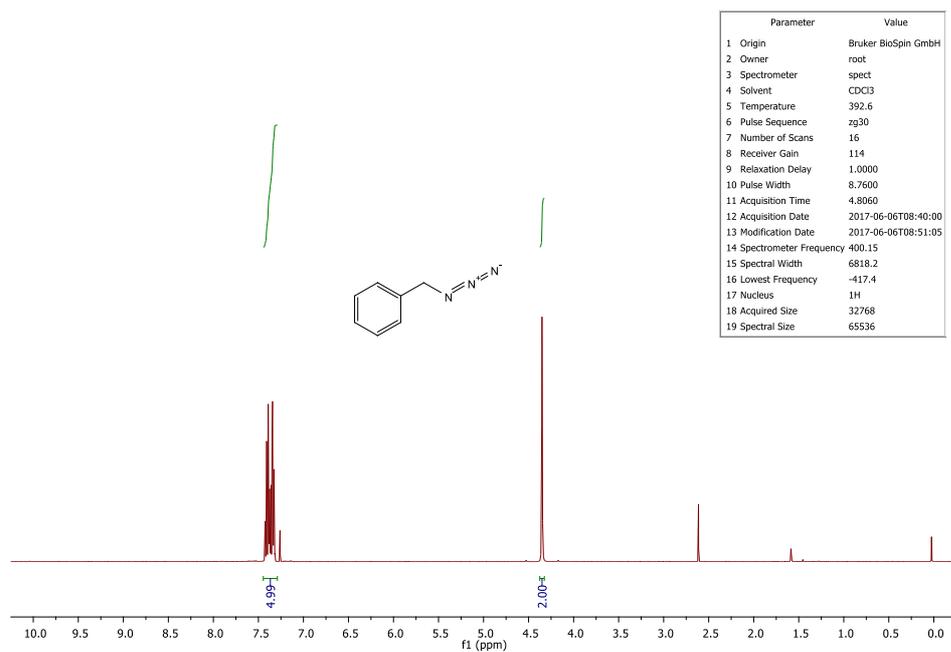


Figura 3. RMN de  $^1\text{H}$  da benzil azida (2).

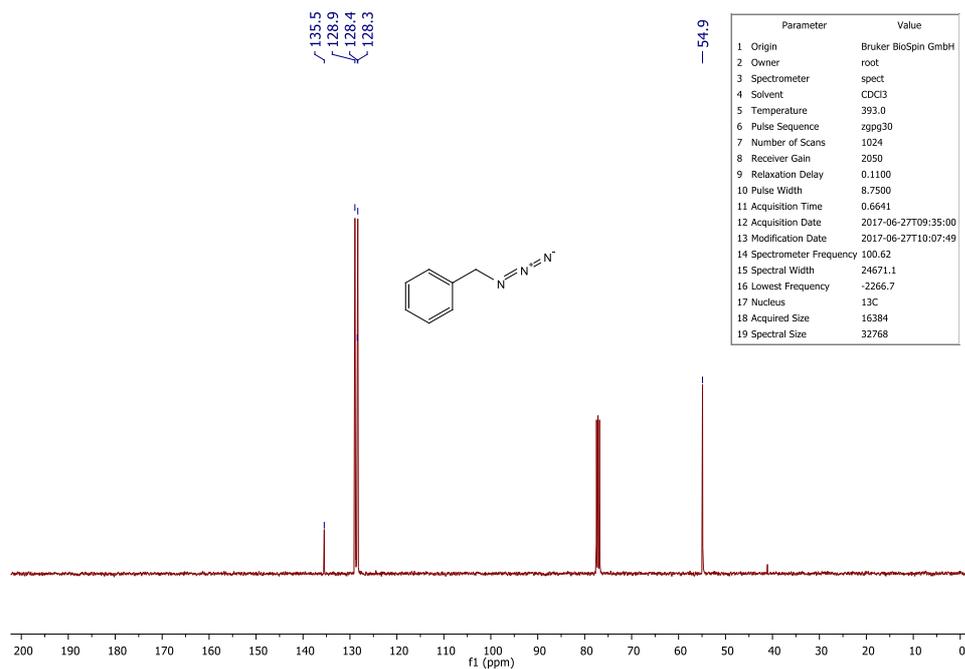


Figura 4. RMN de  $^{13}\text{C}$  da benzil azida (2).

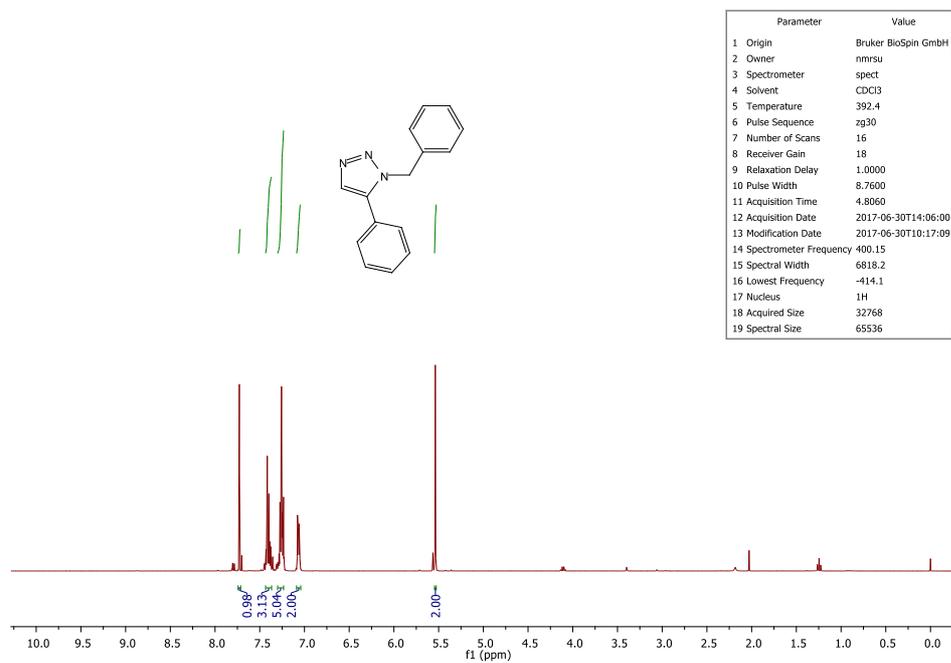


Figura 5. RMN de  $^1\text{H}$  do 1,2,3-triazol 1,5 dissubstituído (3).

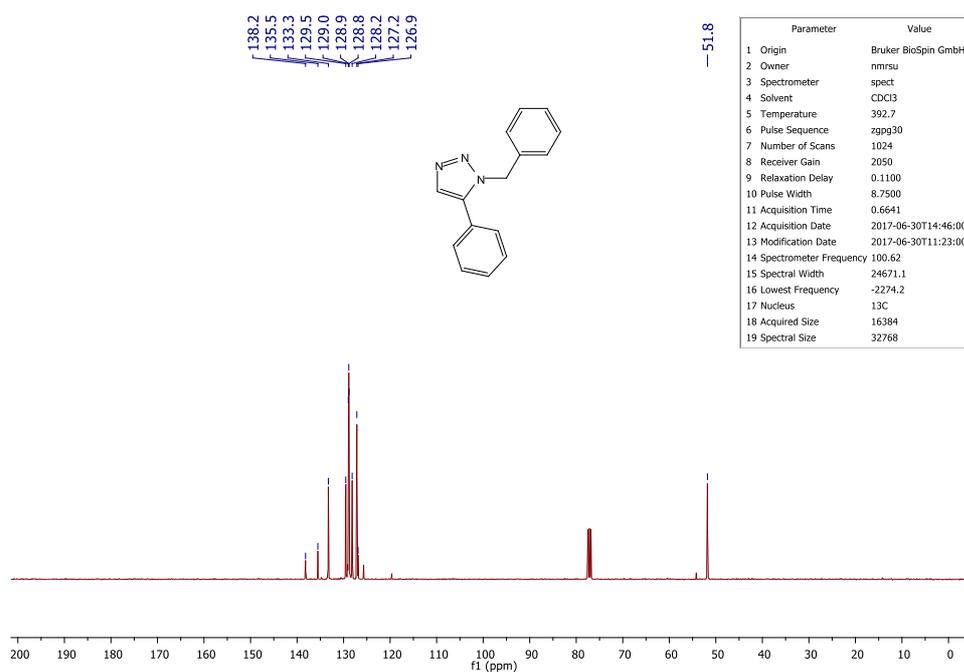


Figura 6. RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1,2,3-triazol 1,5 dissubstituído (3).

Parameter	Value
1 Origin	Bruker BioSpin GmbH
2 Owner	nmrsu
3 Spectrometer	spect
4 Solvent	CDCl3
5 Temperature	300.1
6 Pulse Sequence	zg30
7 Number of Scans	16
8 Receiver Gain	11
9 Relaxation Delay	1.0000
10 Pulse Width	11.5000
11 Acquisition Time	4.8060
12 Acquisition Date	2019-07-24T06:11:28
13 Modification Date	2019-07-24T08:33:20
14 Spectrometer Frequency	400.15
15 Spectral Width	6818.2
16 Lowest Frequency	-412.6
17 Nucleus	1H
18 Acquired Size	32768
19 Spectral Size	65536

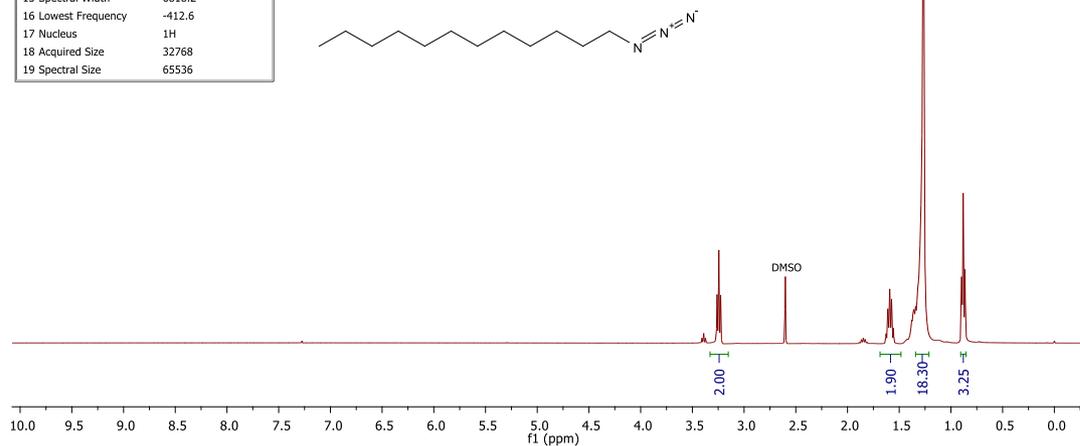


Figura 7. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 27.

Parameter	Value
1 Origin	Bruker BioSpin GmbH
2 Owner	nmrsu
3 Spectrometer	spect
4 Solvent	CDCl3
5 Temperature	300.2
6 Pulse Sequence	zg30
7 Number of Scans	16
8 Receiver Gain	106
9 Relaxation Delay	1.0000
10 Pulse Width	11.5000
11 Acquisition Time	4.8060
12 Acquisition Date	2019-07-22T06:53:15
13 Modification Date	2019-07-22T07:17:27
14 Spectrometer Frequency	400.15
15 Spectral Width	6818.2
16 Lowest Frequency	-417.9
17 Nucleus	1H
18 Acquired Size	32768
19 Spectral Size	65536

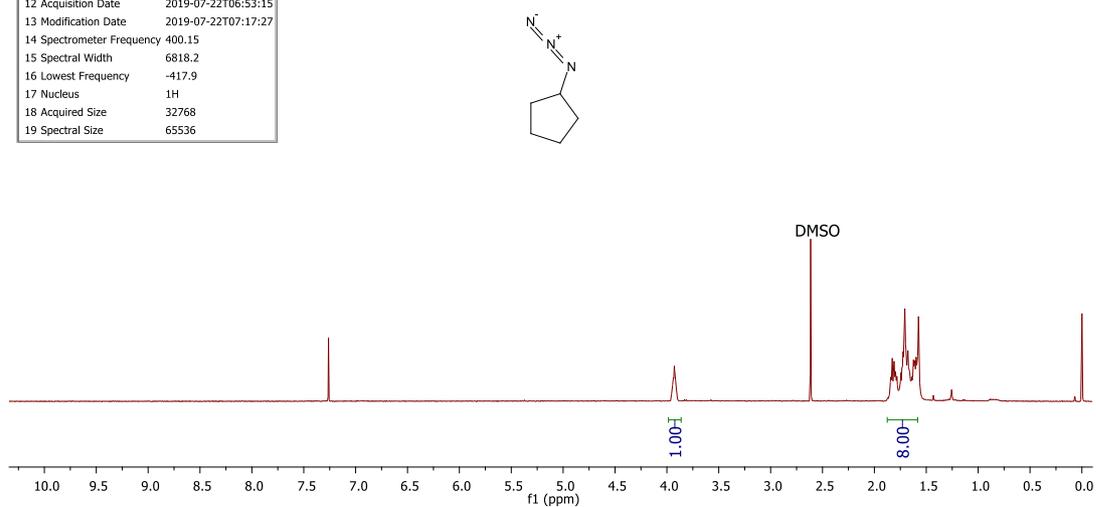


Figura 8. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 28.

Parameter	Value
1 Origin	Bruker BioSpin GmbH
2 Owner	nmsu
3 Spectrometer	spect
4 Solvent	CDCl3
5 Temperature	300.9
6 Pulse Sequence	zgpg30
7 Number of Scans	1024
8 Receiver Gain	2050
9 Relaxation Delay	0.1100
10 Pulse Width	8.7500
11 Acquisition Time	0.6641
12 Acquisition Date	2019-07-22T07:08:37
13 Modification Date	2019-07-22T07:17:35
14 Spectrometer Frequency	100.62
15 Spectral Width	24671.1
16 Lowest Frequency	-2274.2
17 Nucleus	13C
18 Acquired Size	16384
19 Spectral Size	32768

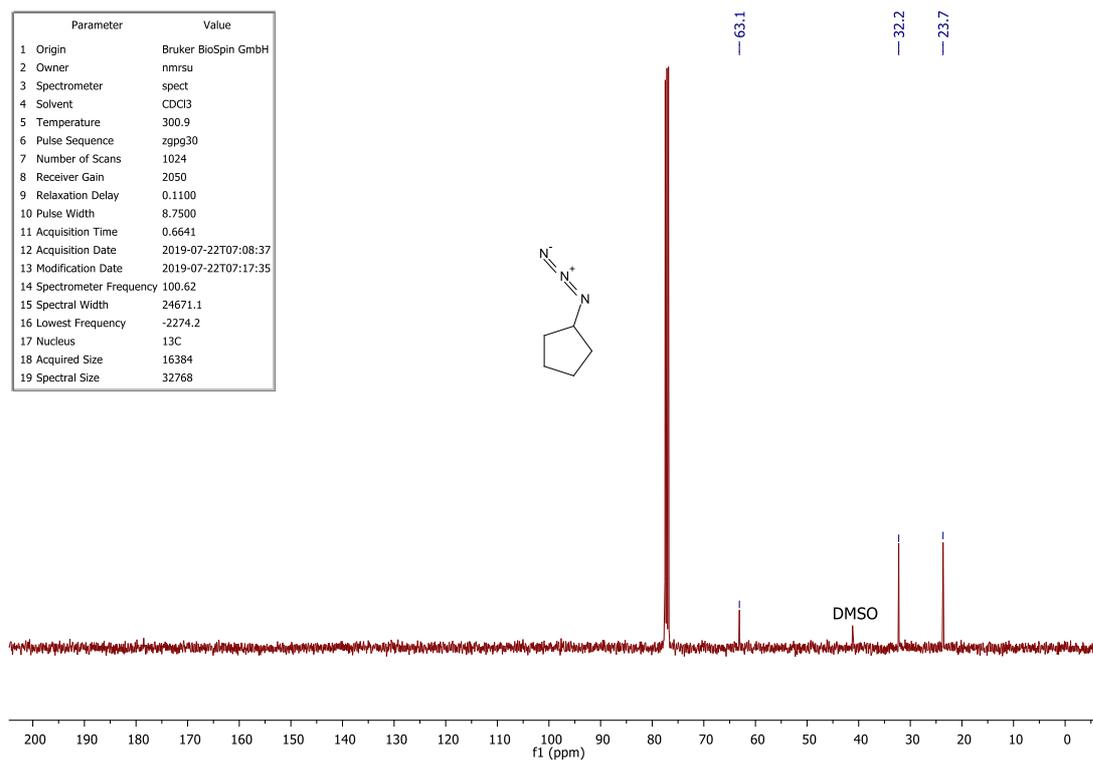


Figura 9. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 28.

Parameter	Value
1 Origin	Bruker BioSpin GmbH
2 Owner	nmsu
3 Spectrometer	spect
4 Solvent	CDCl3
5 Temperature	299.2
6 Pulse Sequence	zg30
7 Number of Scans	16
8 Receiver Gain	58
9 Relaxation Delay	1.0000
10 Pulse Width	11.5000
11 Acquisition Time	4.8060
12 Acquisition Date	2019-08-07T06:08:58
13 Modification Date	2019-08-07T06:56:53
14 Spectrometer Frequency	400.15
15 Spectral Width	6818.2
16 Lowest Frequency	-409.3
17 Nucleus	1H
18 Acquired Size	32768
19 Spectral Size	65536

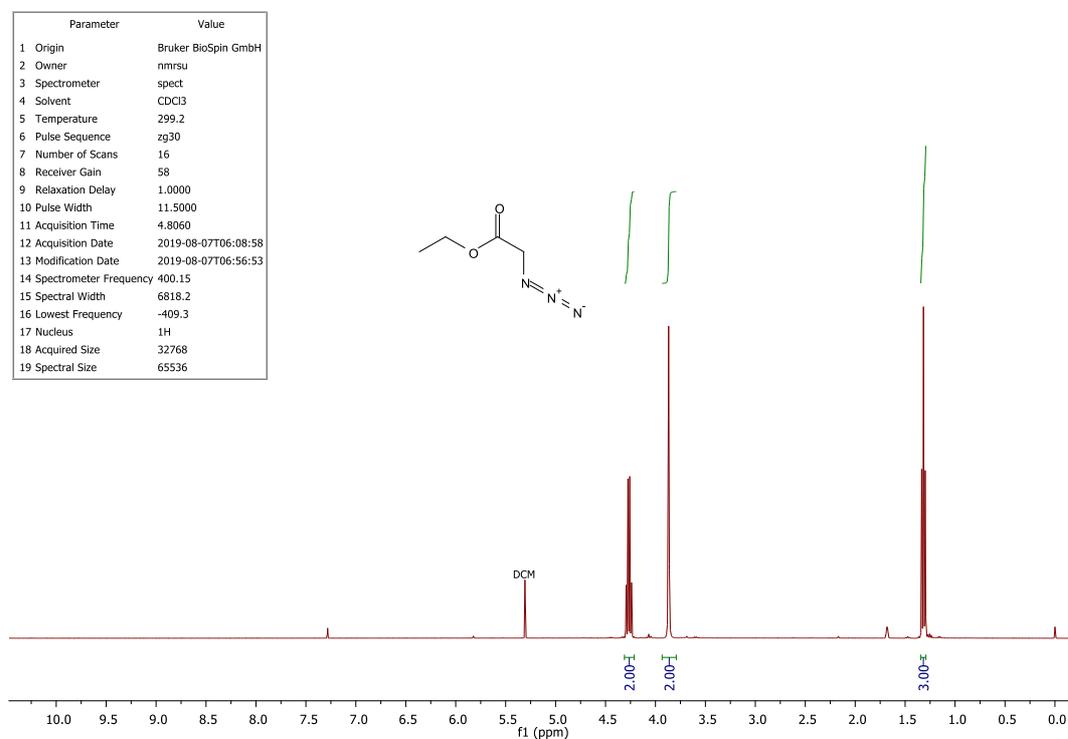


Figura 10. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 29.

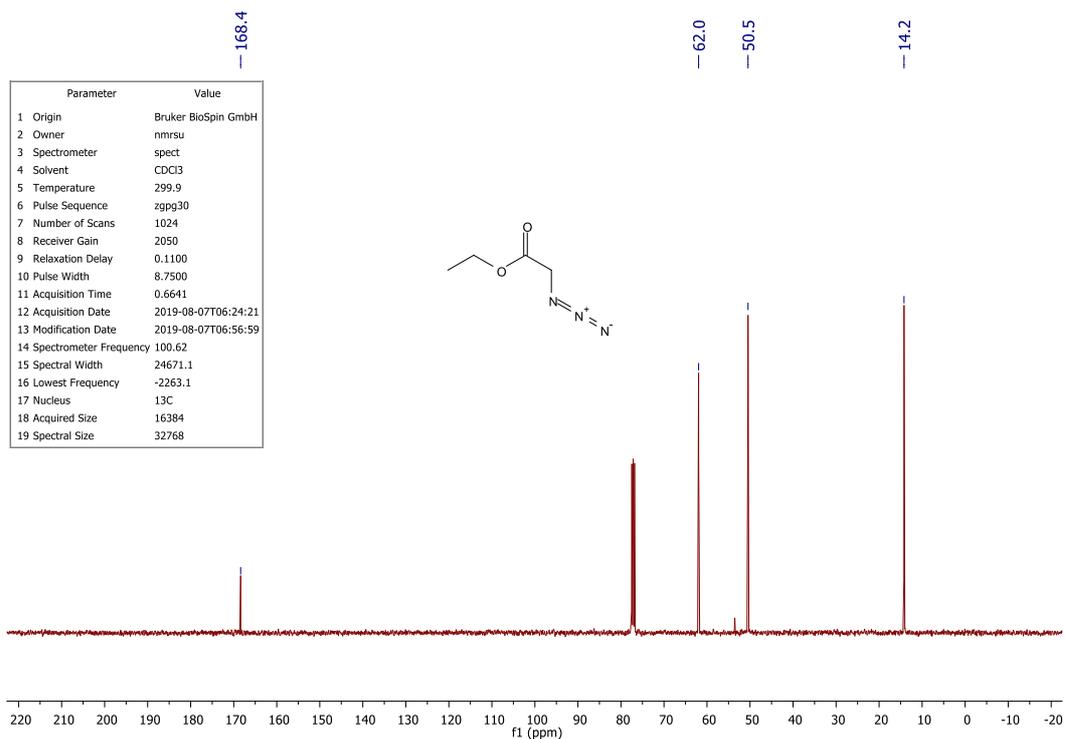


Figura 11. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 29.

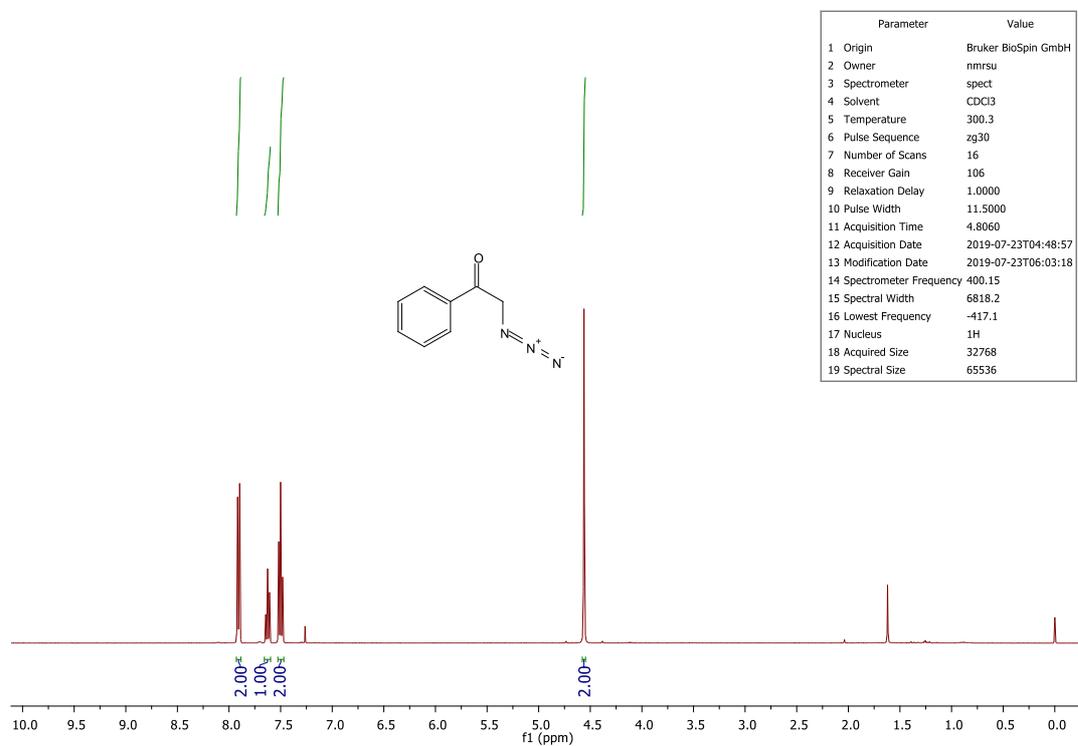


Figura 12. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 30.

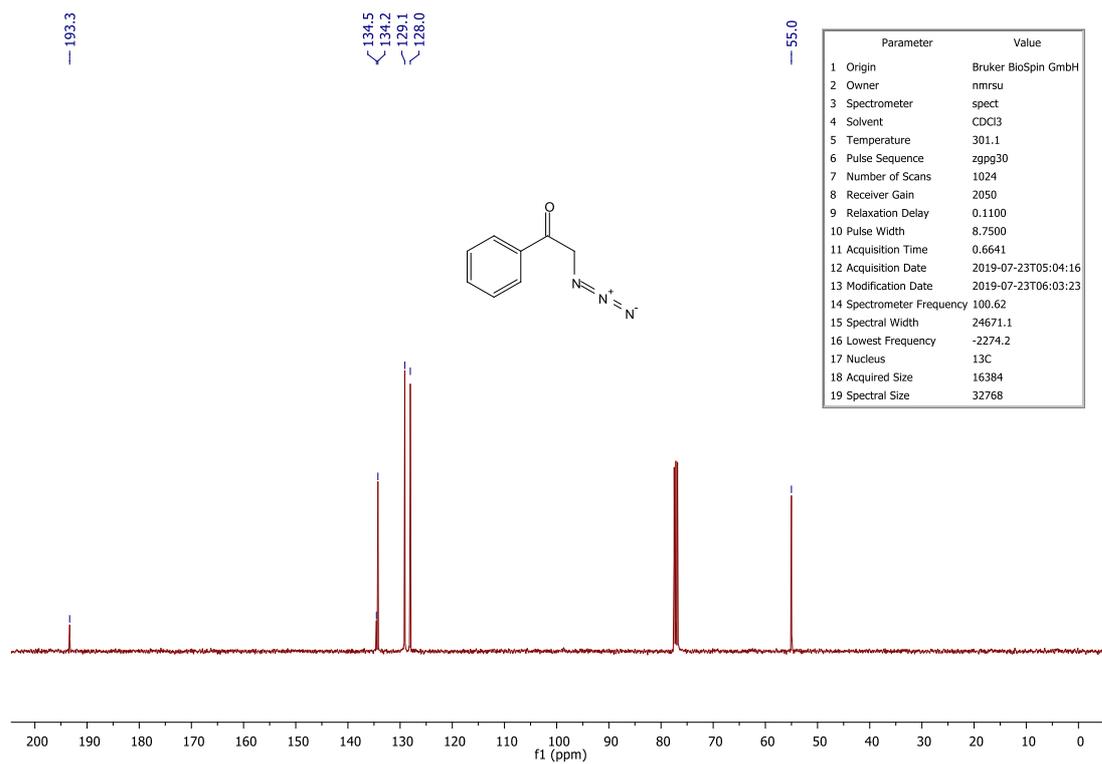


Figura 13. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 30.

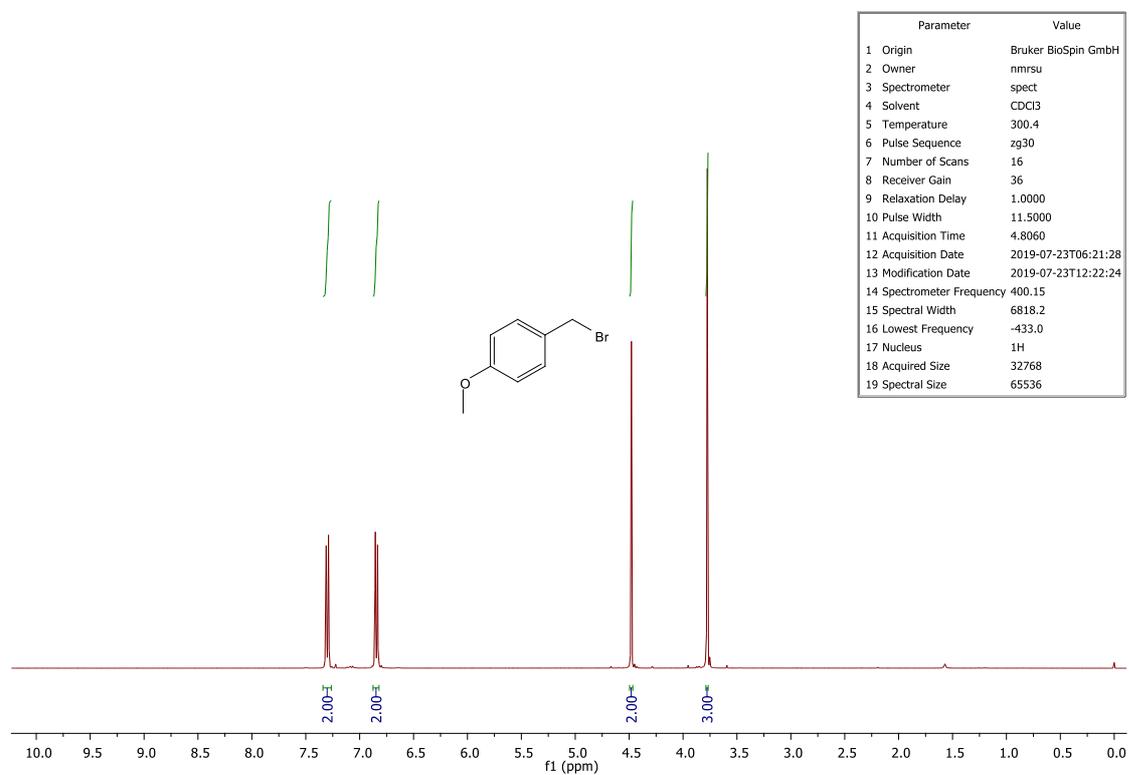


Figura 14. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 17b.

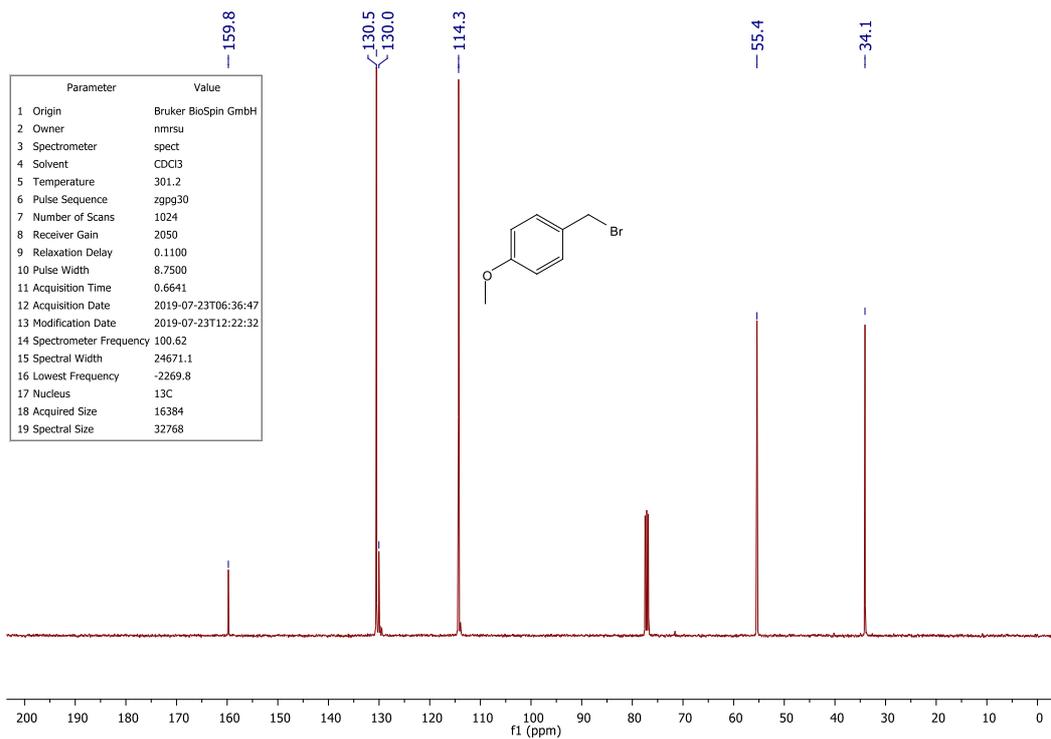


Figura 15. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 17b.

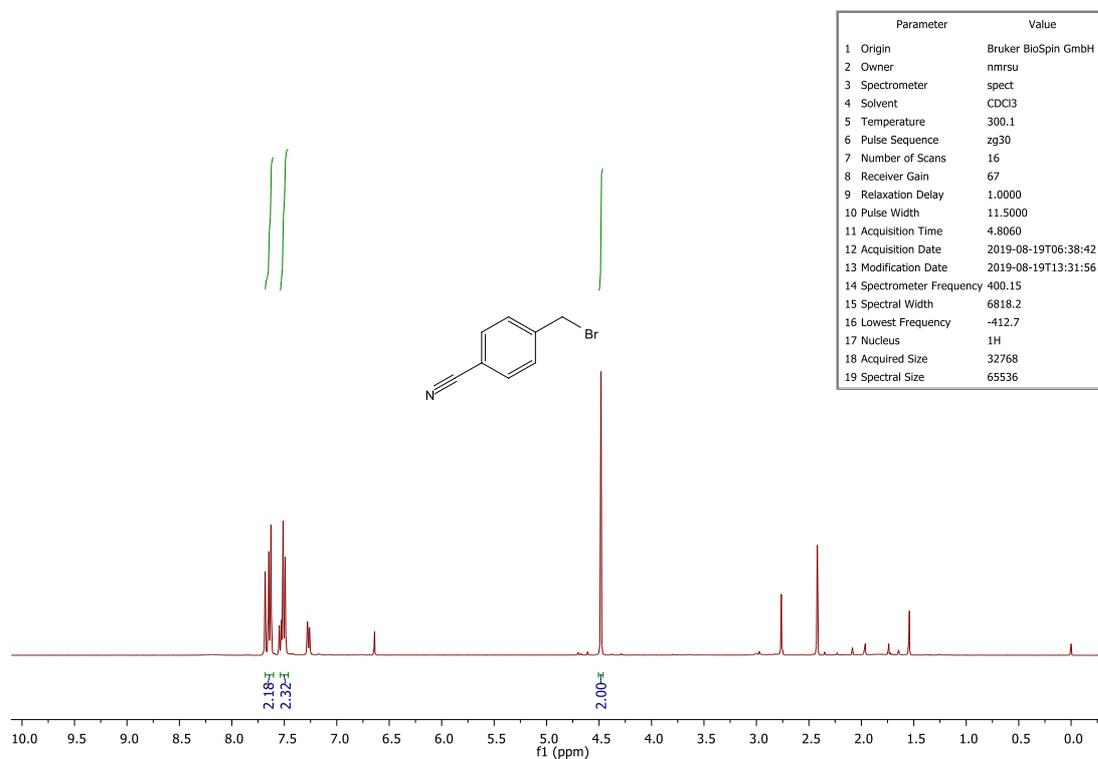


Figura 16. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 17c.

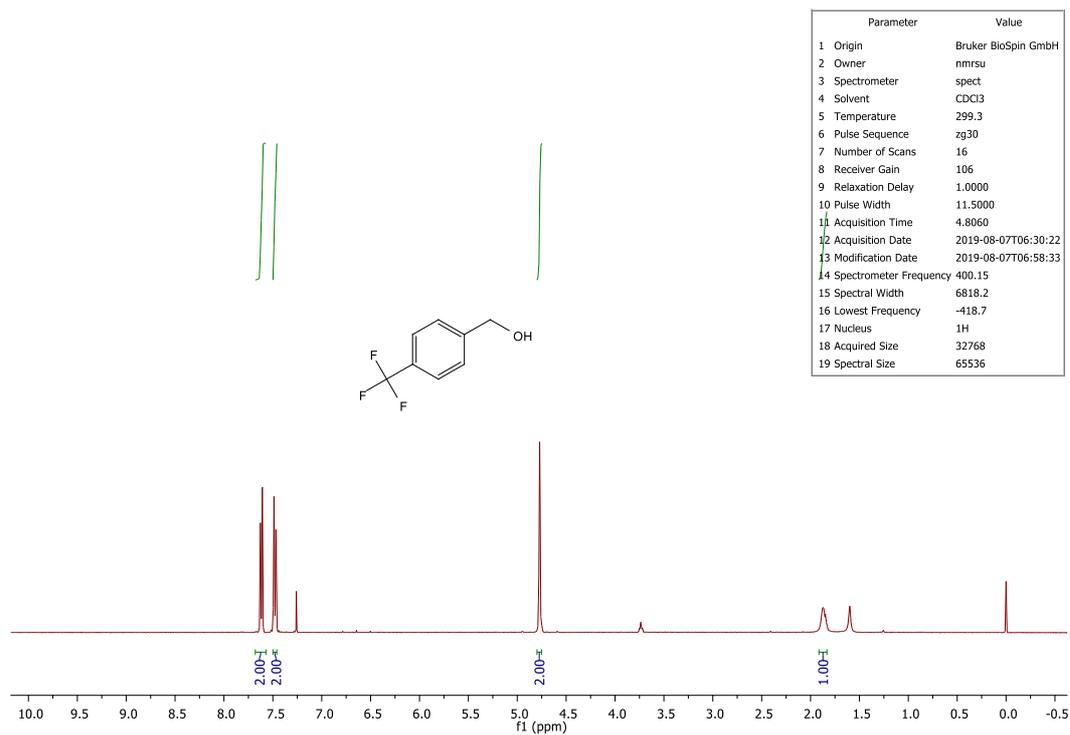


Figura 17. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 35.

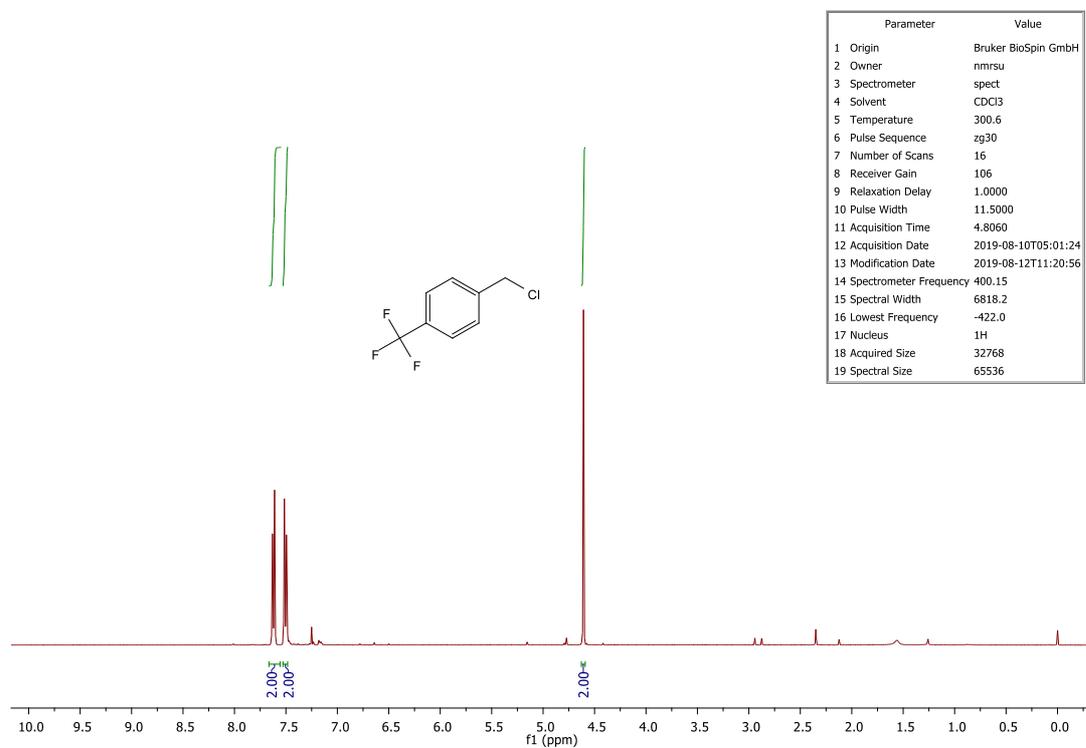


Figura 18. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 17d.

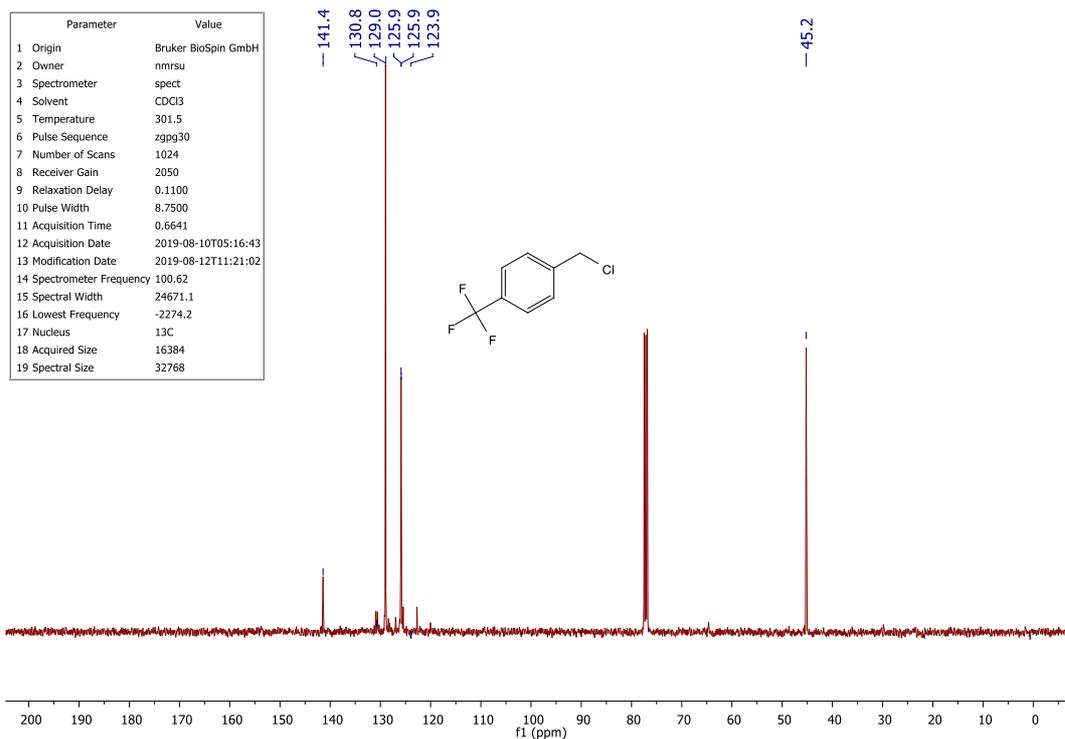


Figura 19. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 17d.

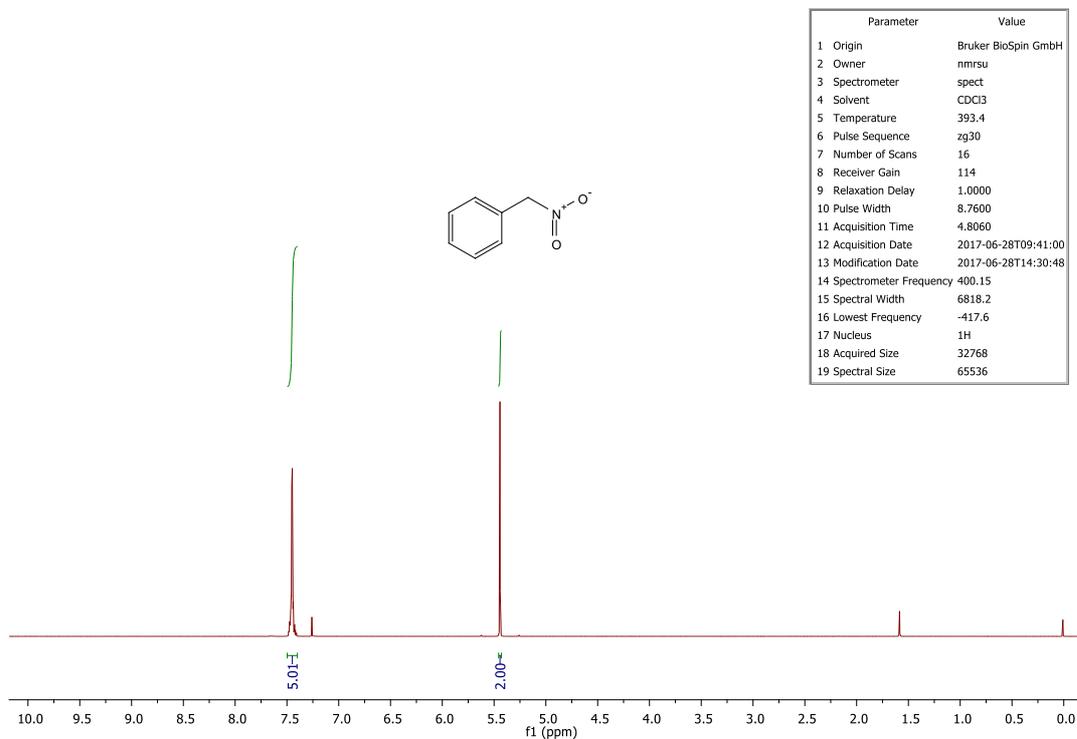


Figura 20. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 18a.

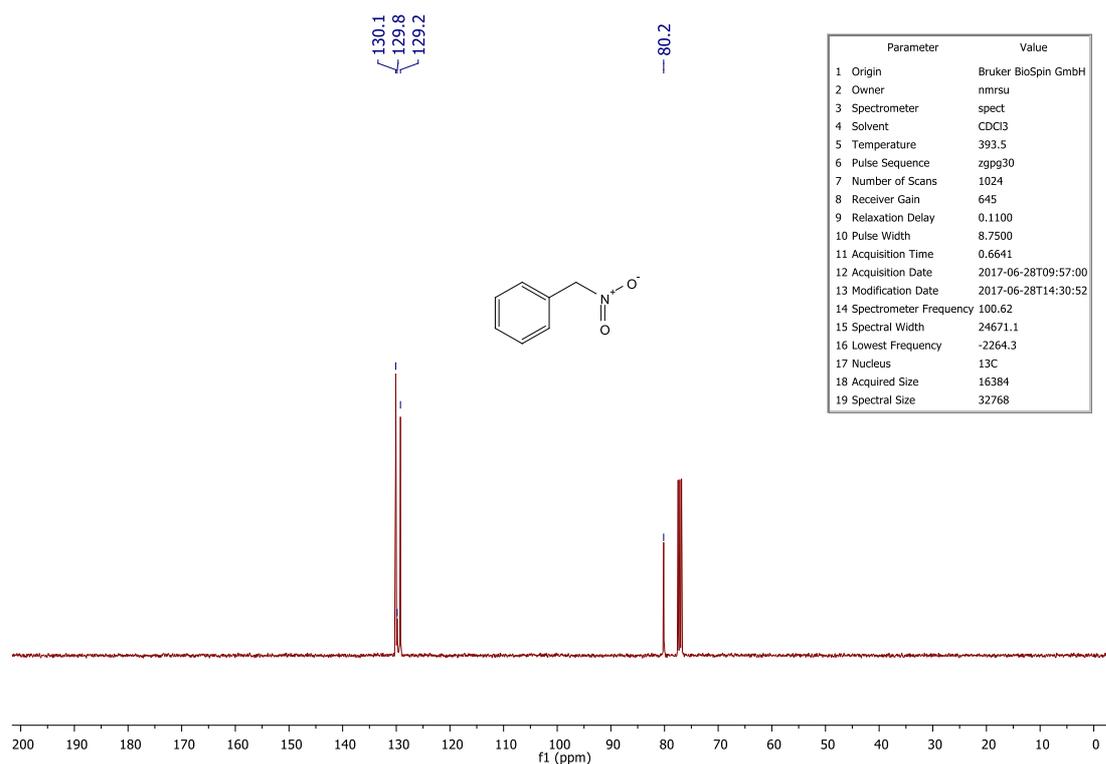


Figura 21. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 18a.

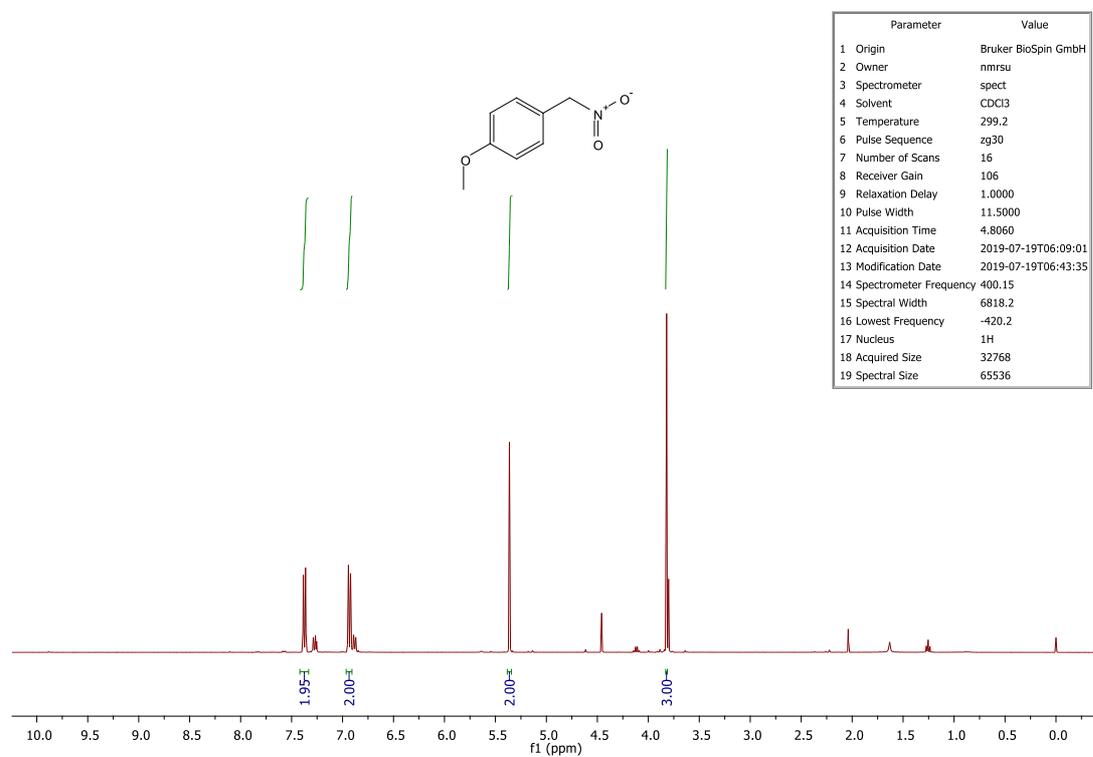


Figura 22. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 18b.

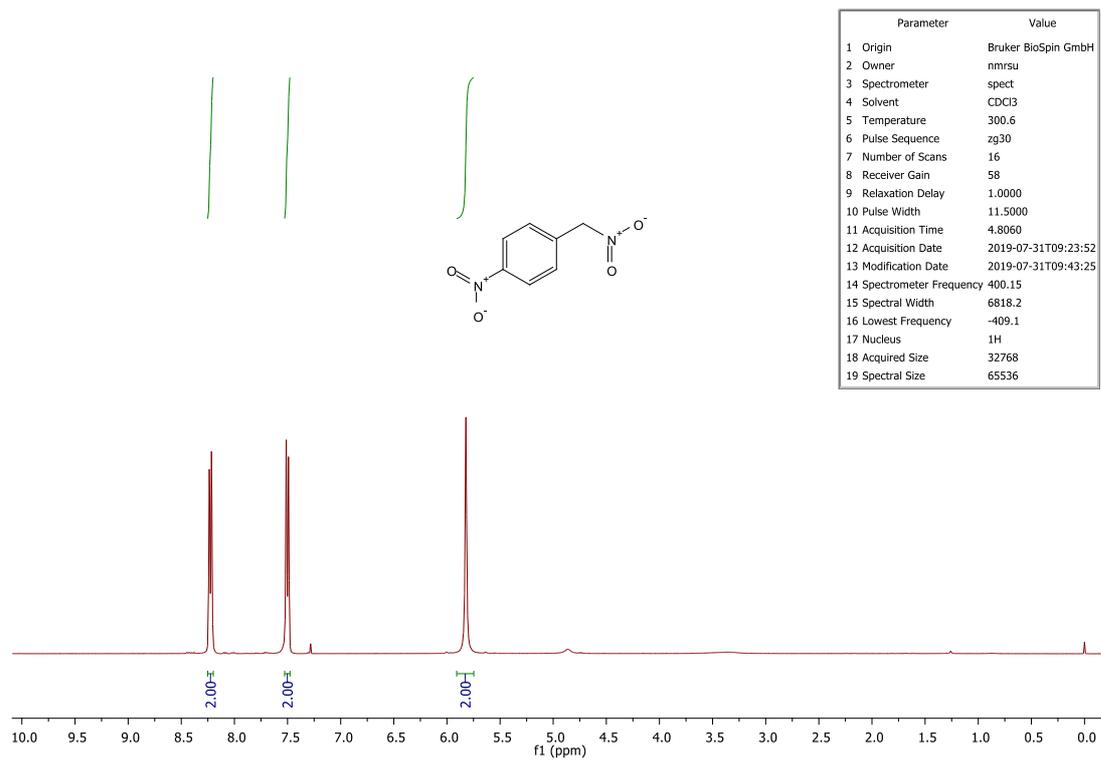


Figura 23. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 18d.

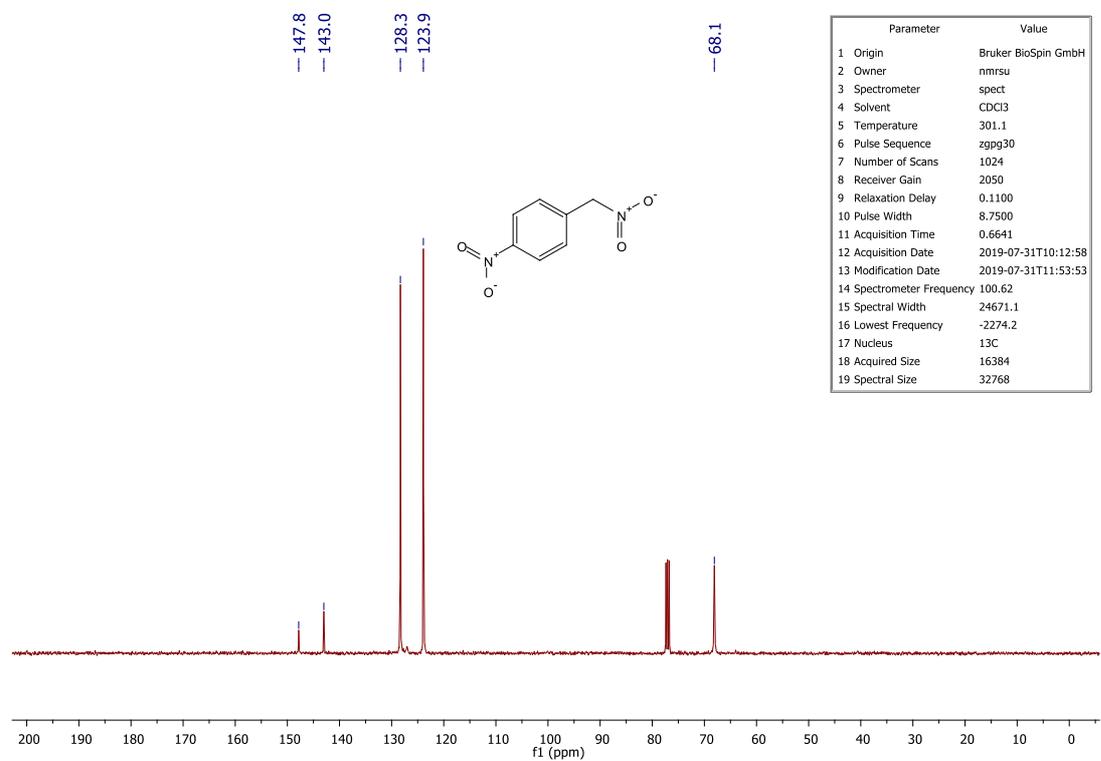


Figura 24. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 18d.

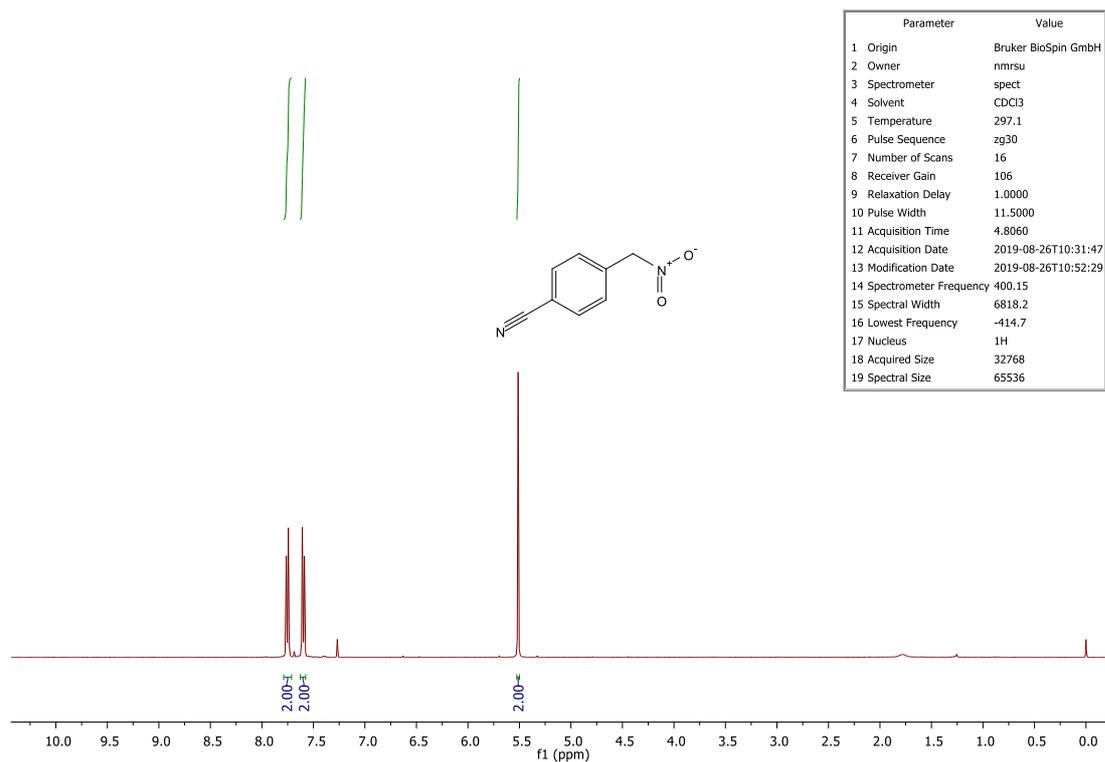


Figura 25. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 18c.

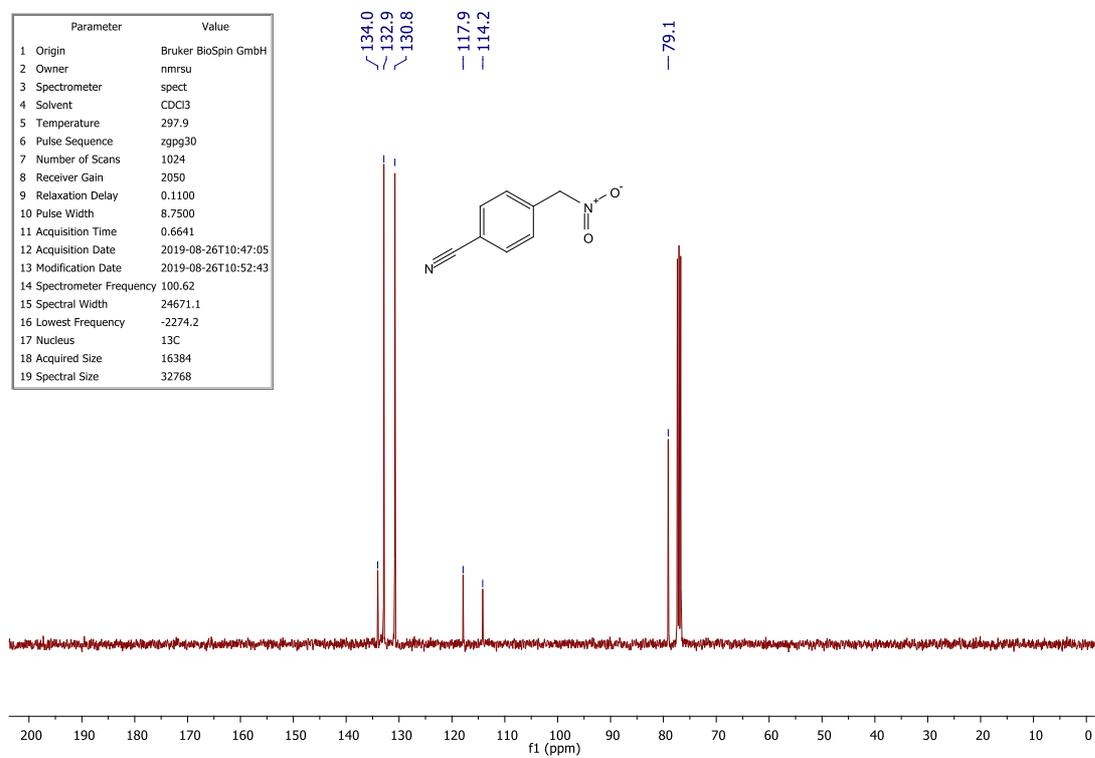


Figura 26. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 18c.

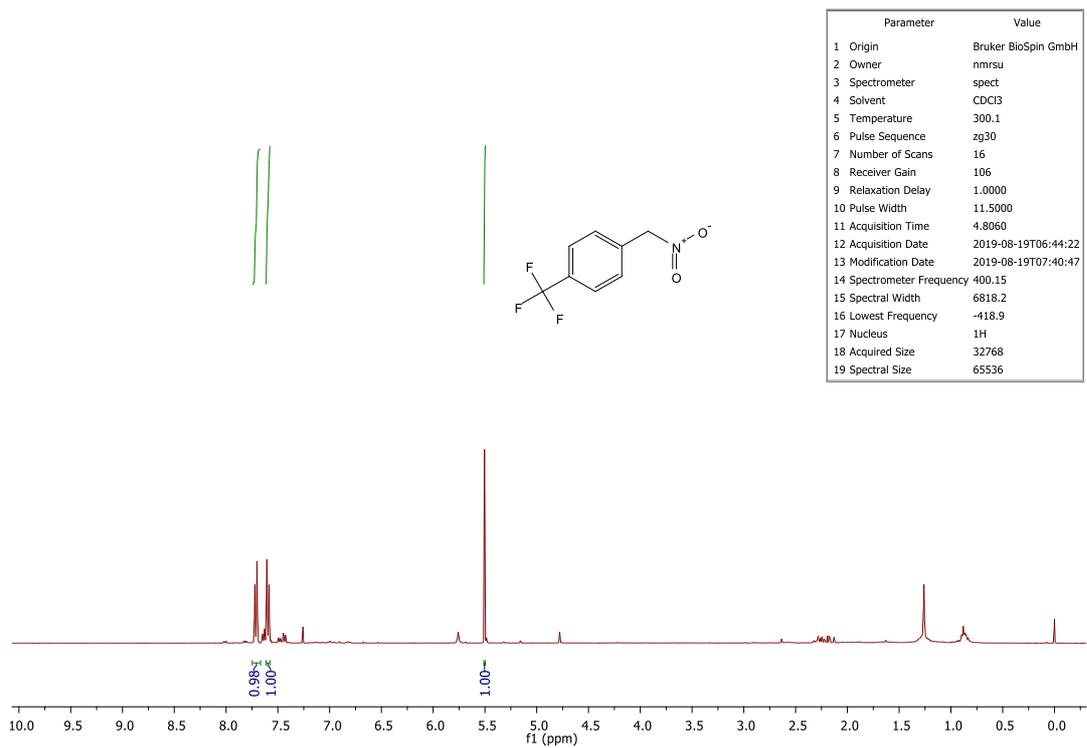


Figura 27. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 18f.

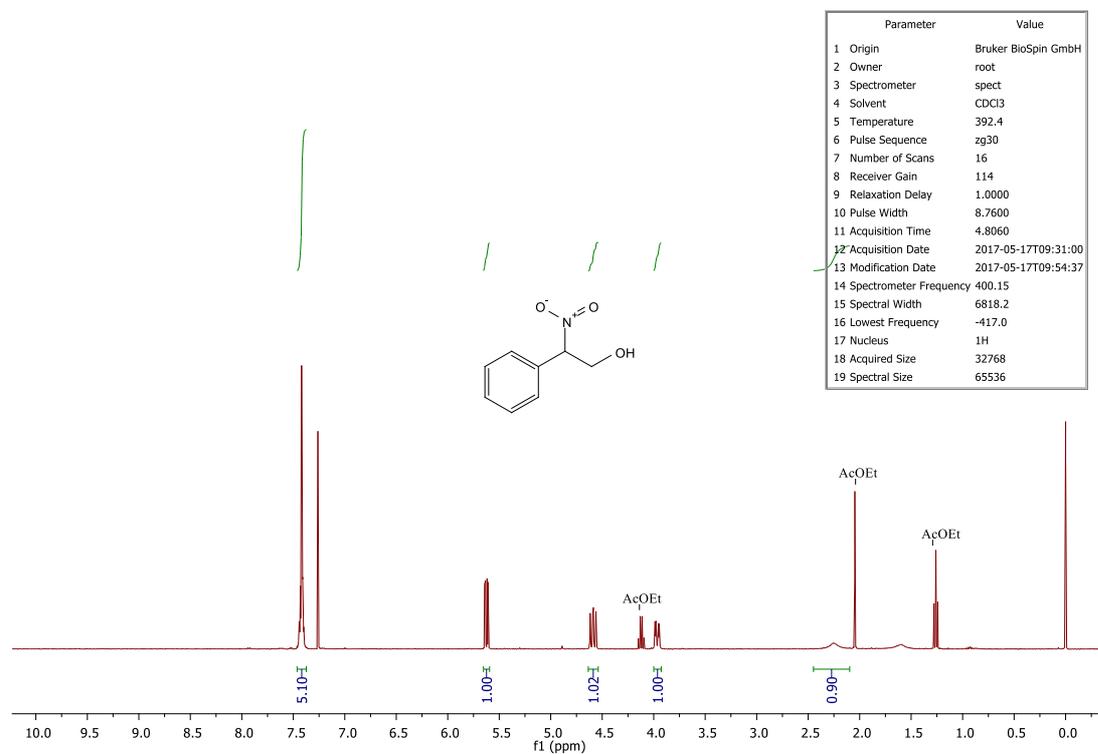


Figura 28. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 19a.

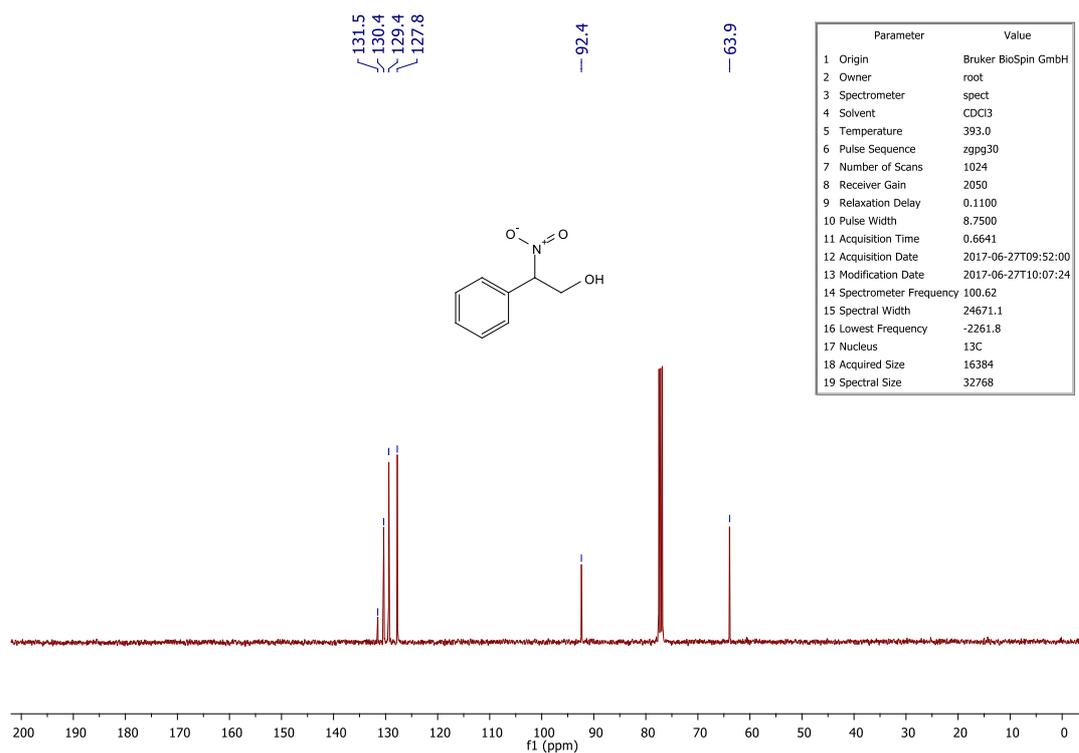


Figura 29. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 19a.

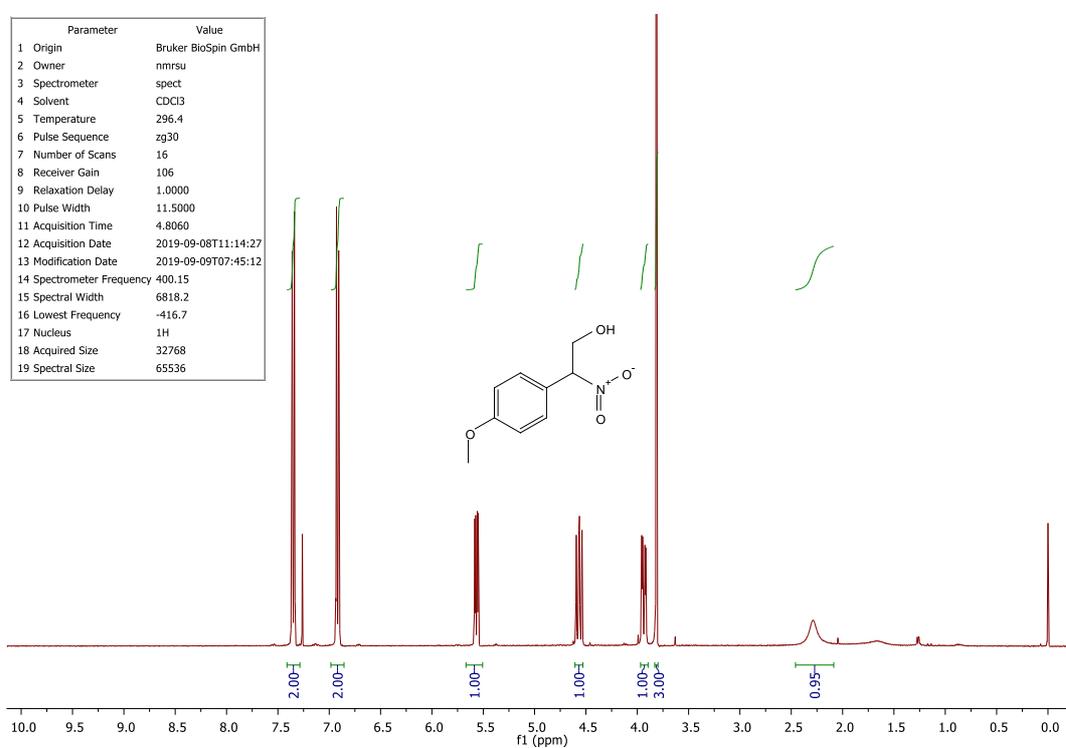


Figura 30. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 19b.

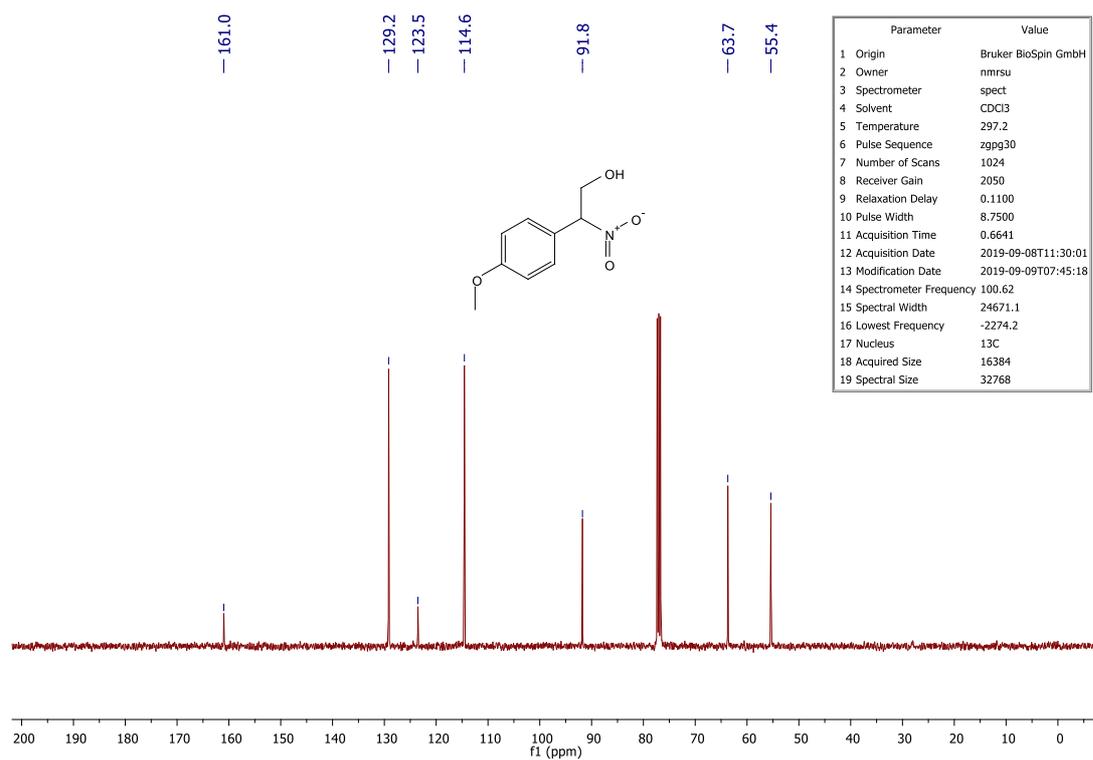


Figura 31. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 19b.

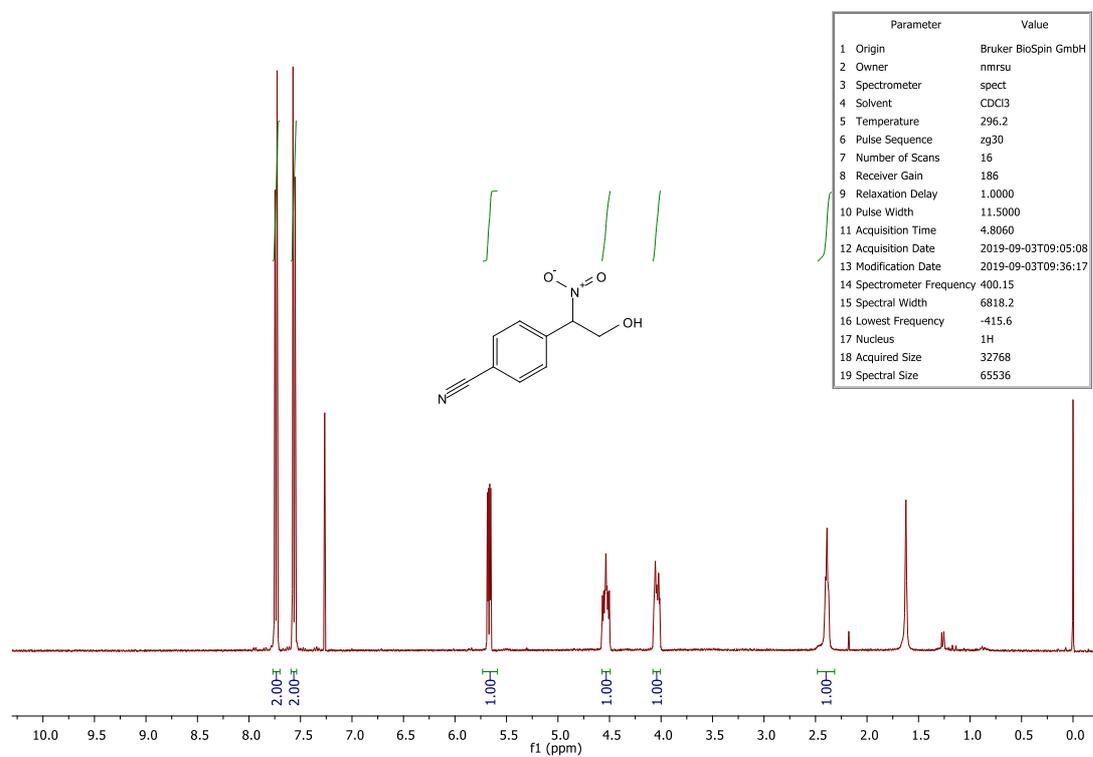


Figura 32. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 19c.

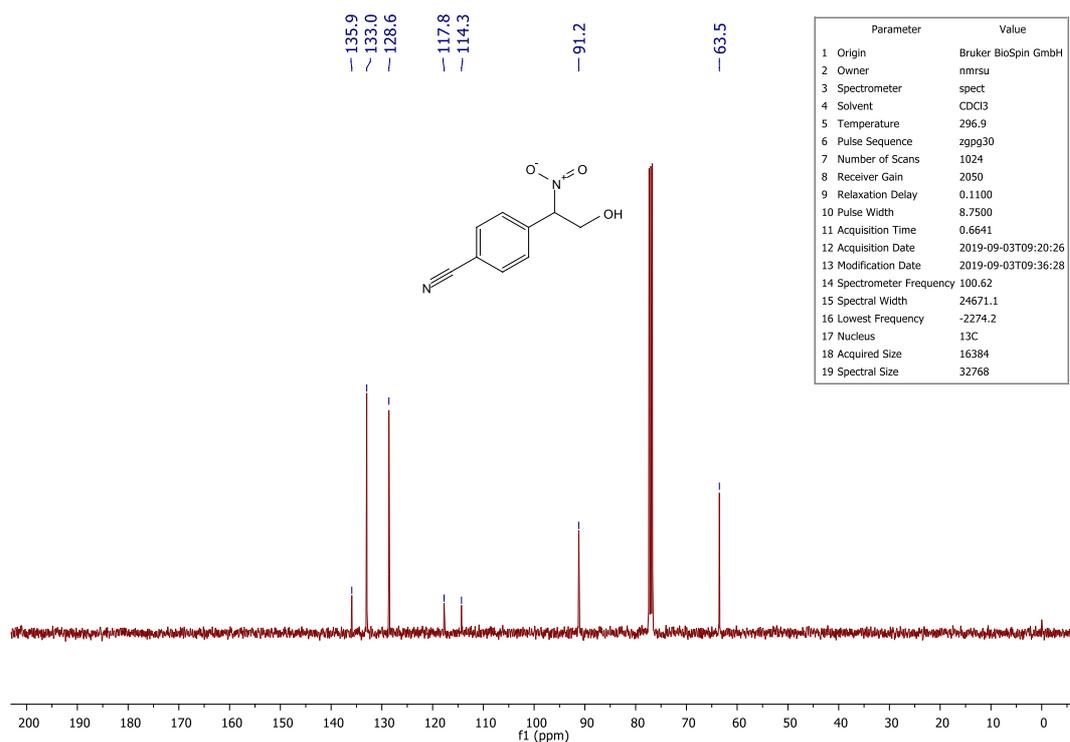


Figura 33. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 19c.

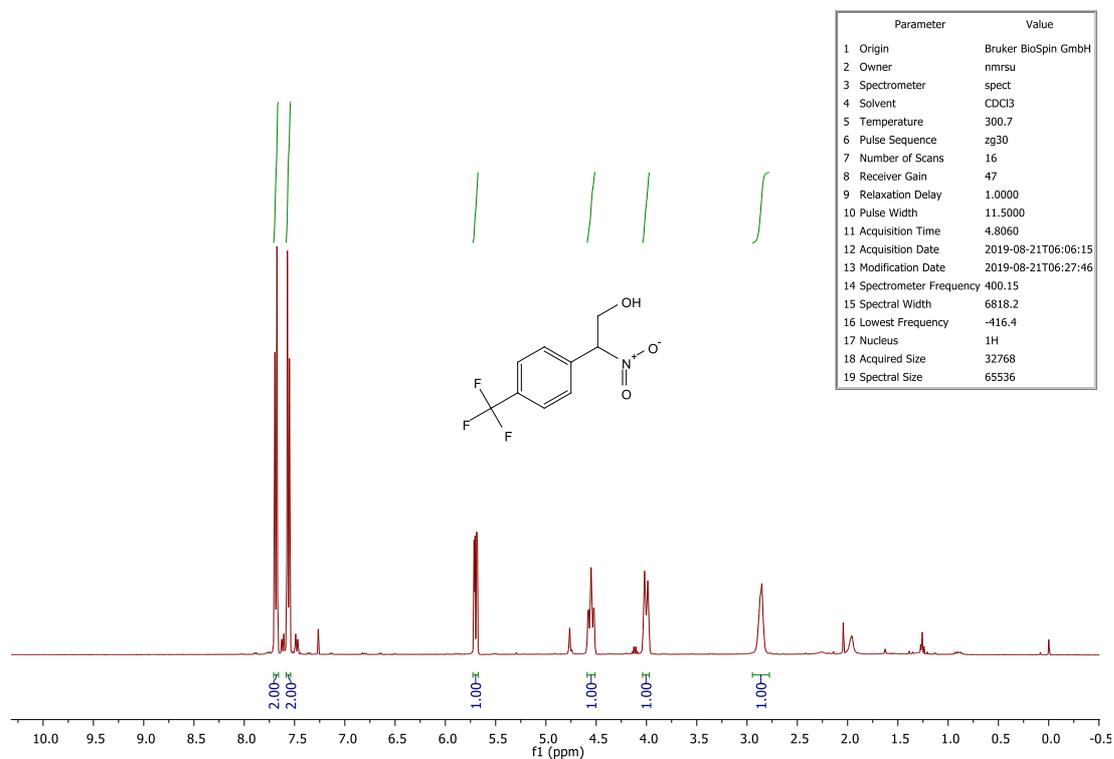


Figura 34. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 19d.

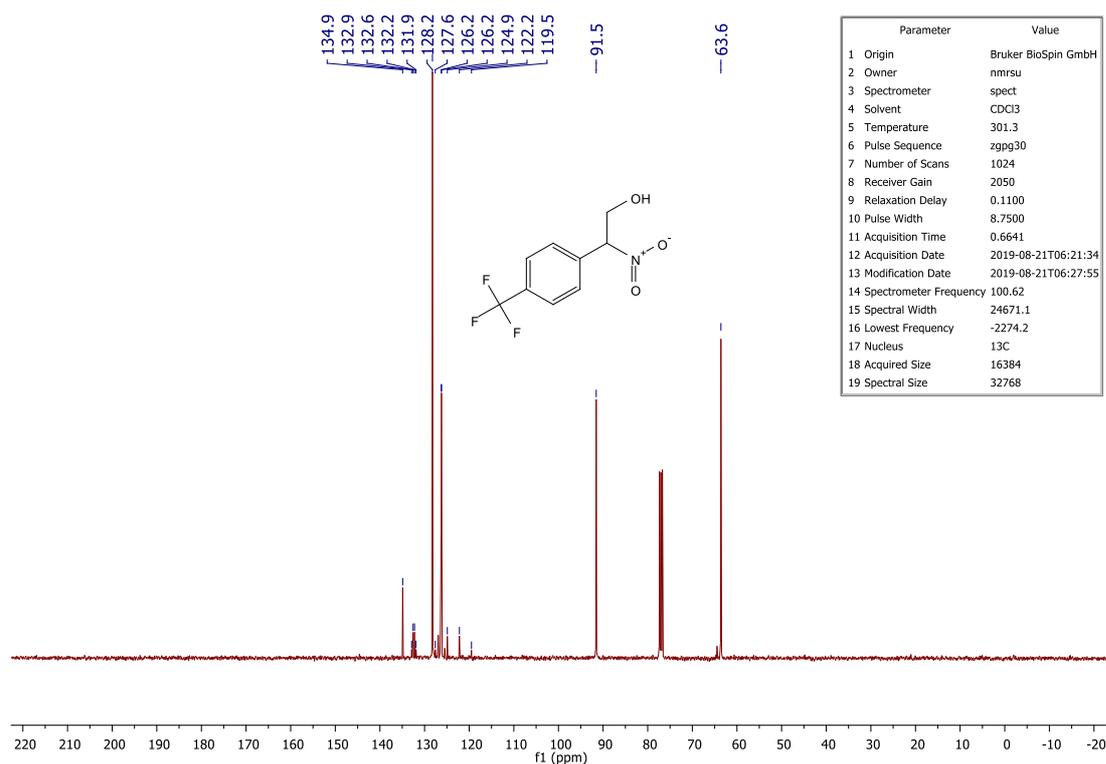


Figura 35. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 19d.

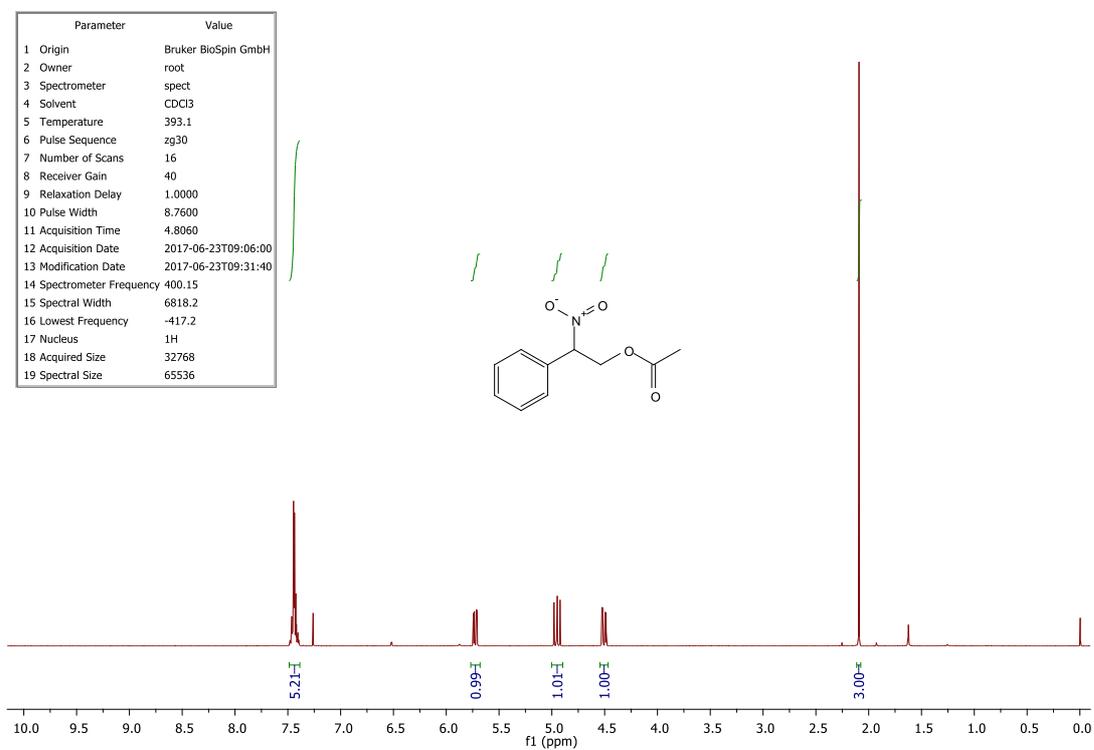


Figura 36. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 21a.

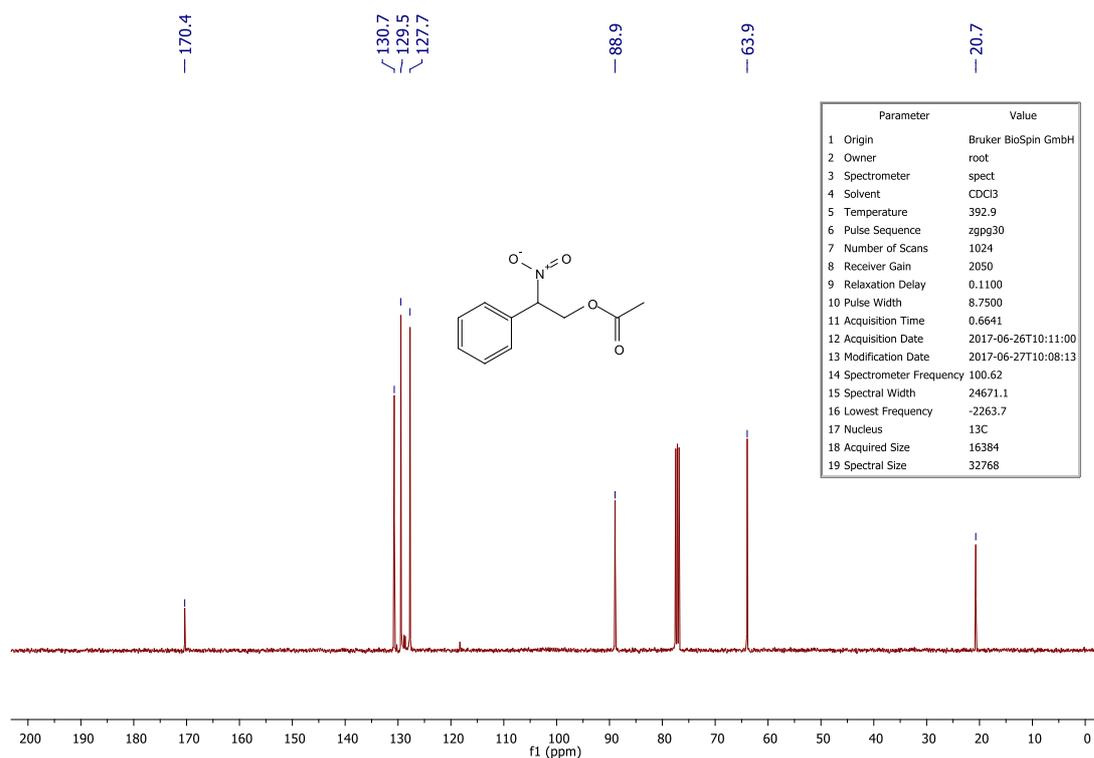


Figura 37. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 21a.

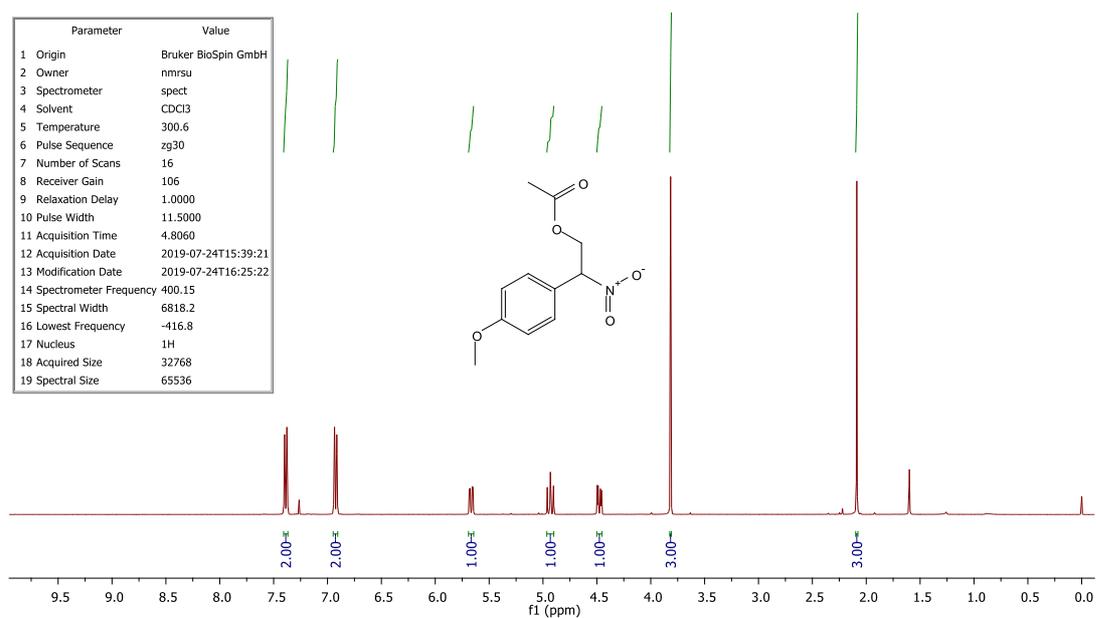


Figura 38. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 21b.

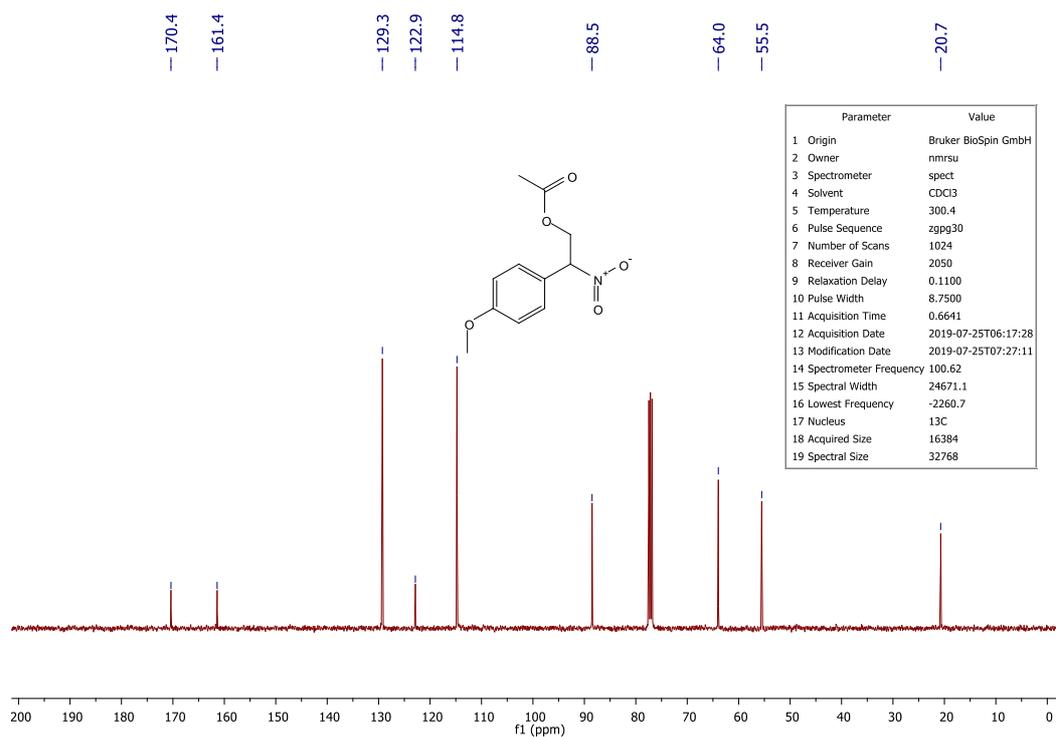


Figura 39. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 21b.

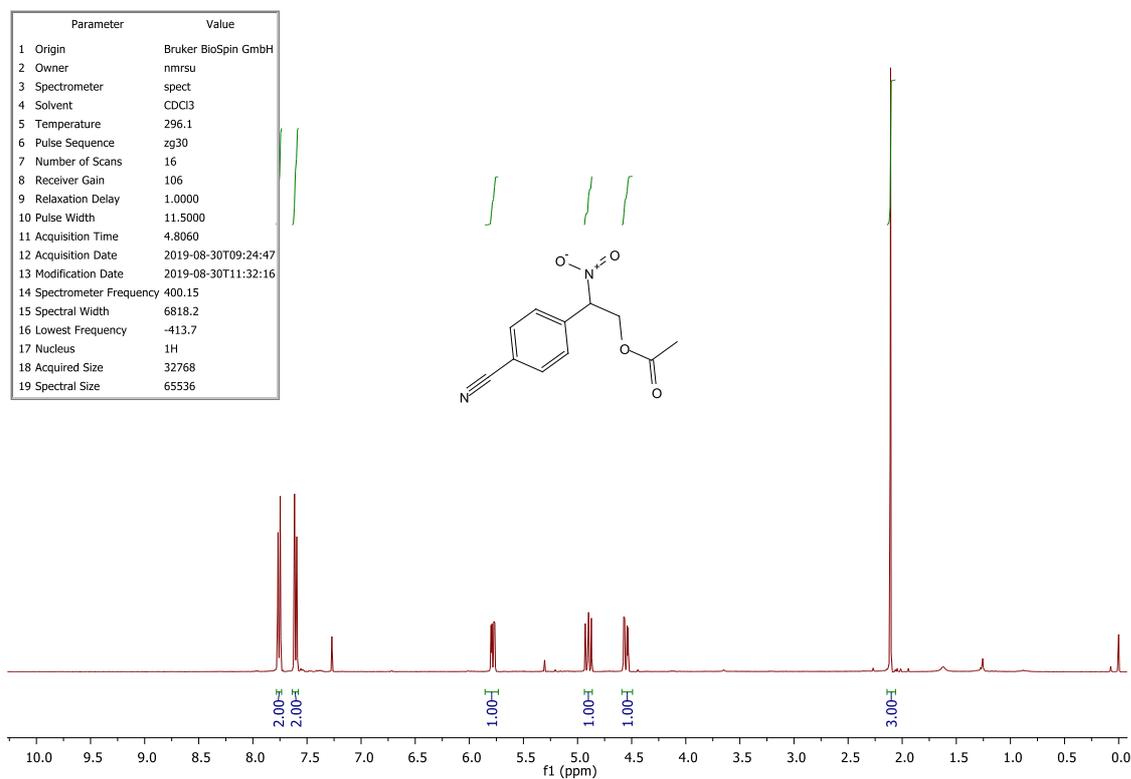


Figura 40. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 21c.

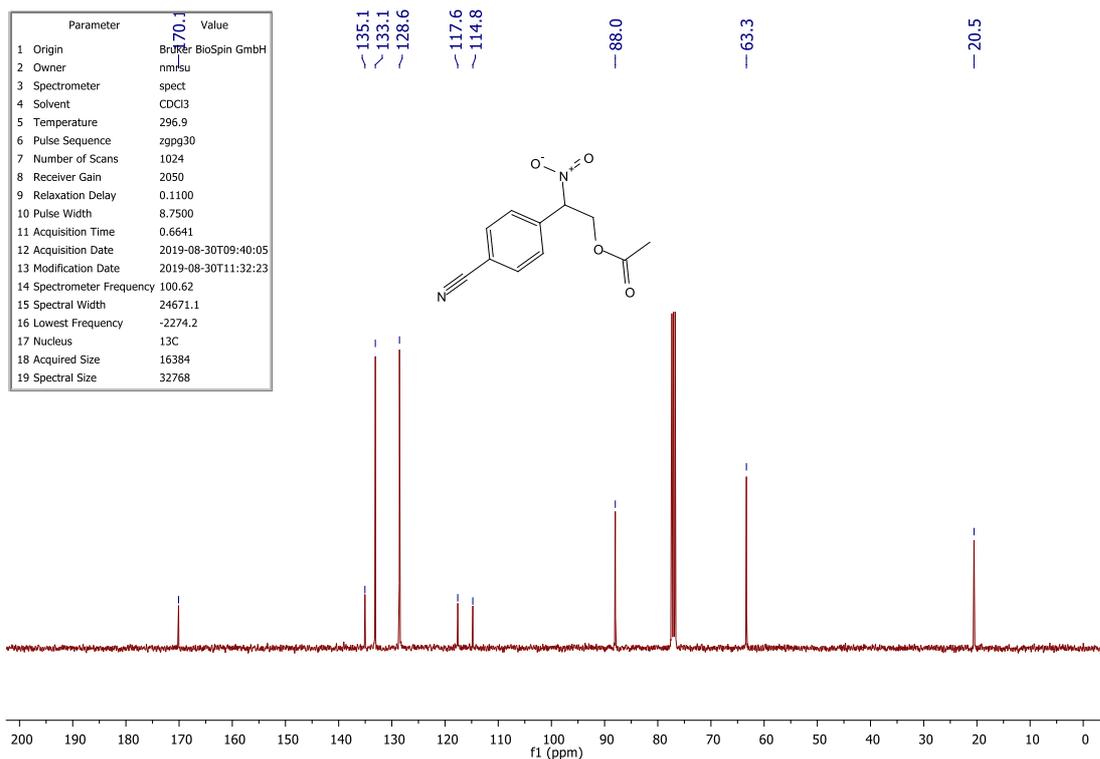


Figura 41. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 21c.

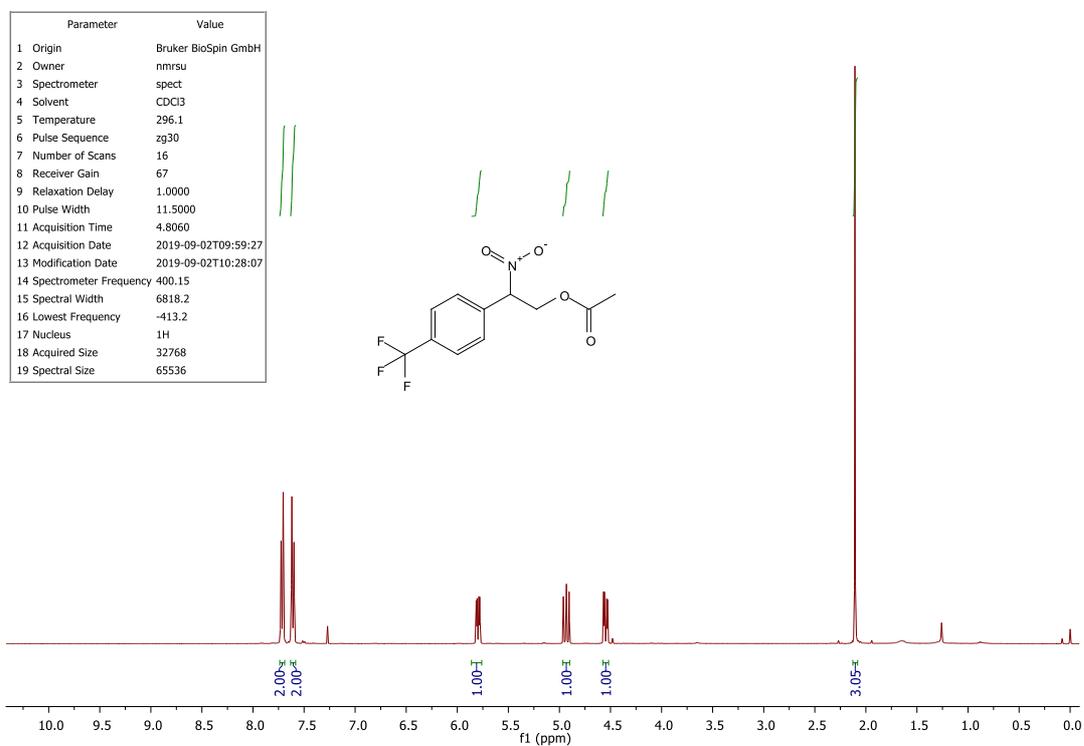


Figura 42. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 21d.

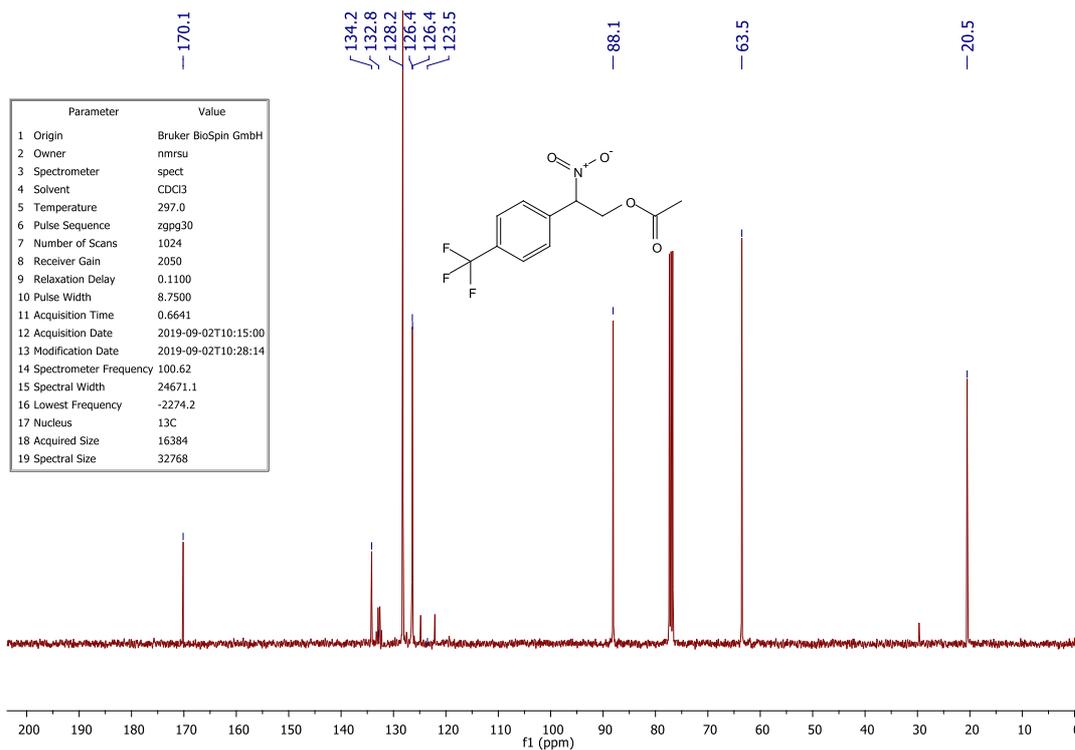


Figura 43. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 21d.

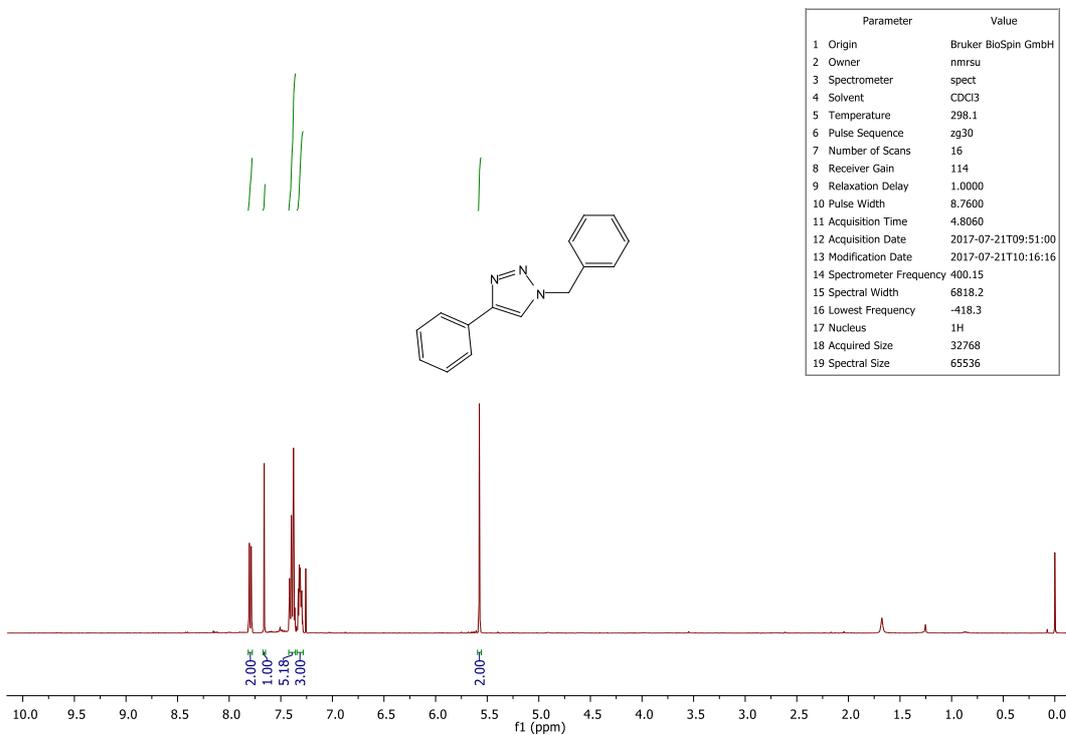


Figura 44. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 8.

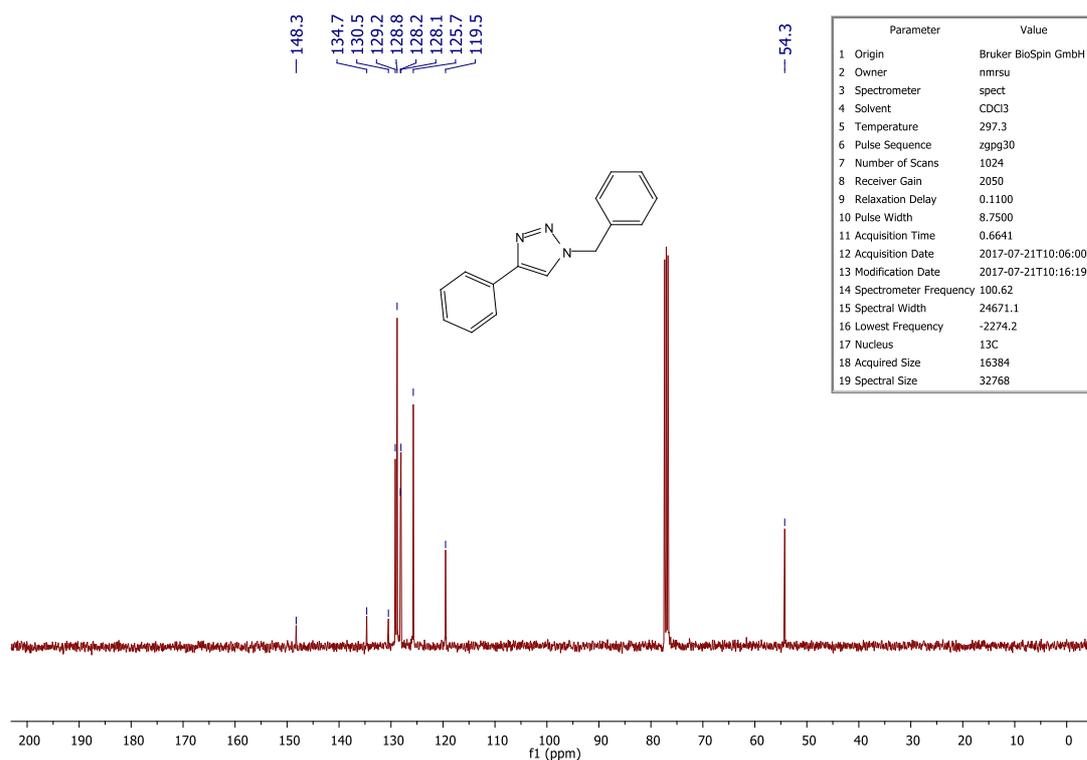


Figura 45. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 8.

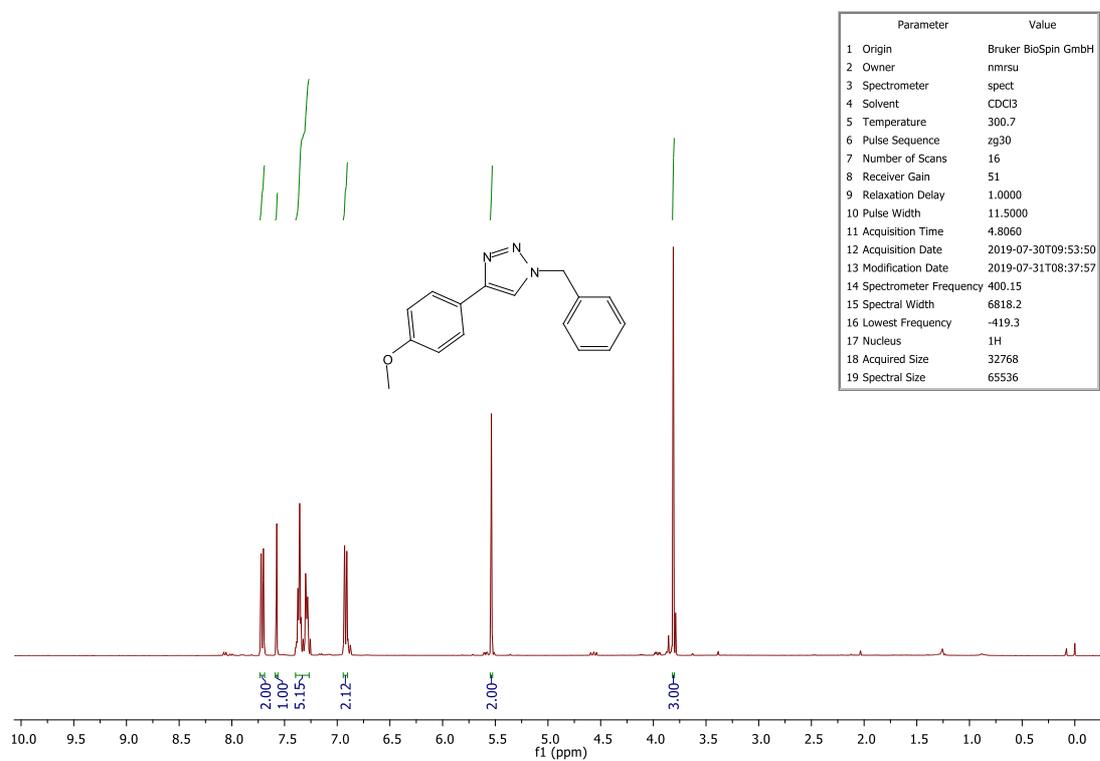


Figura 46. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 36.

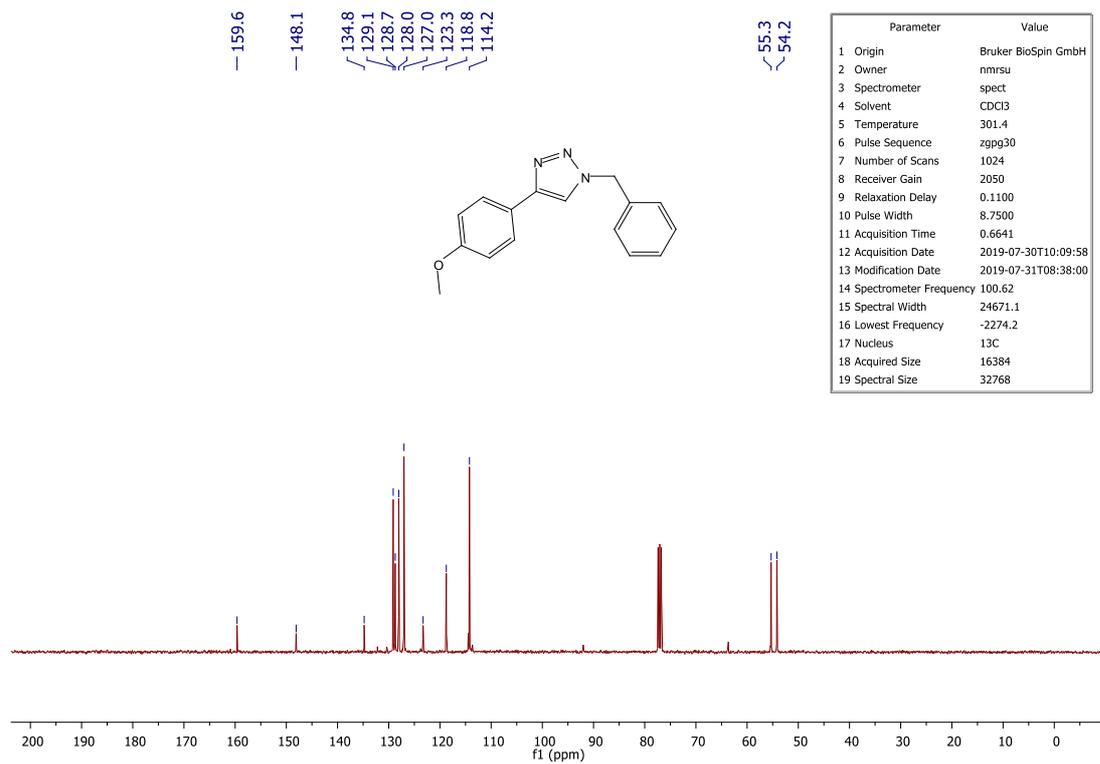


Figura 47. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 36.

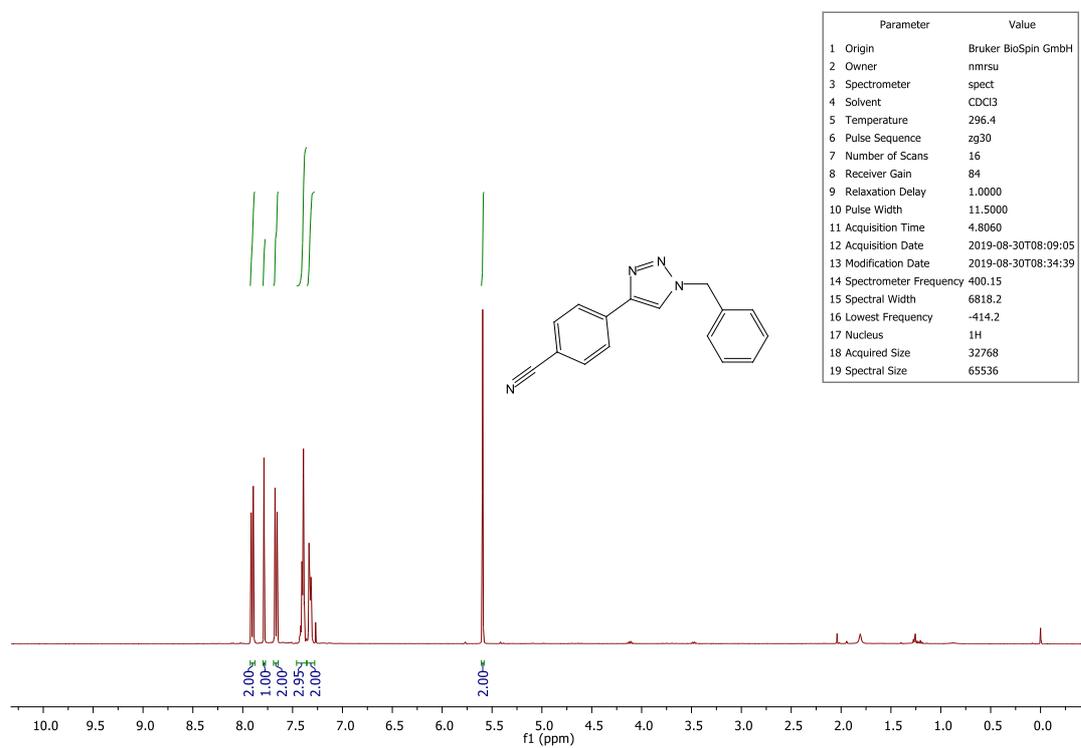


Figura 48. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 37.

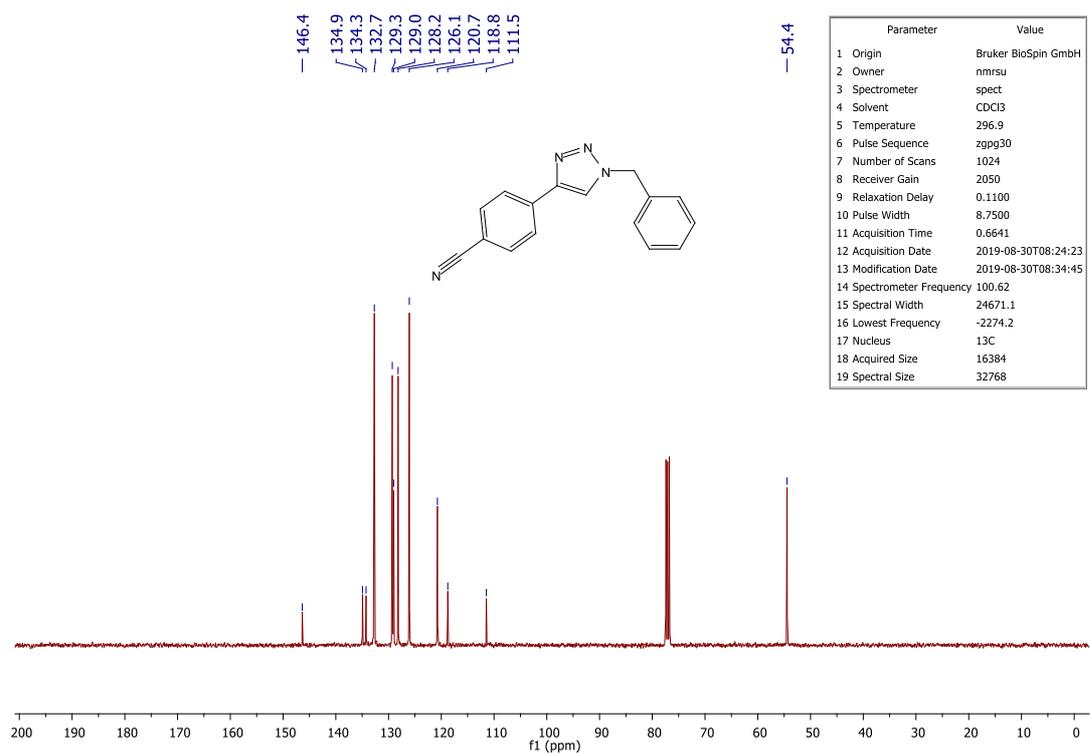


Figura 49. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 37.

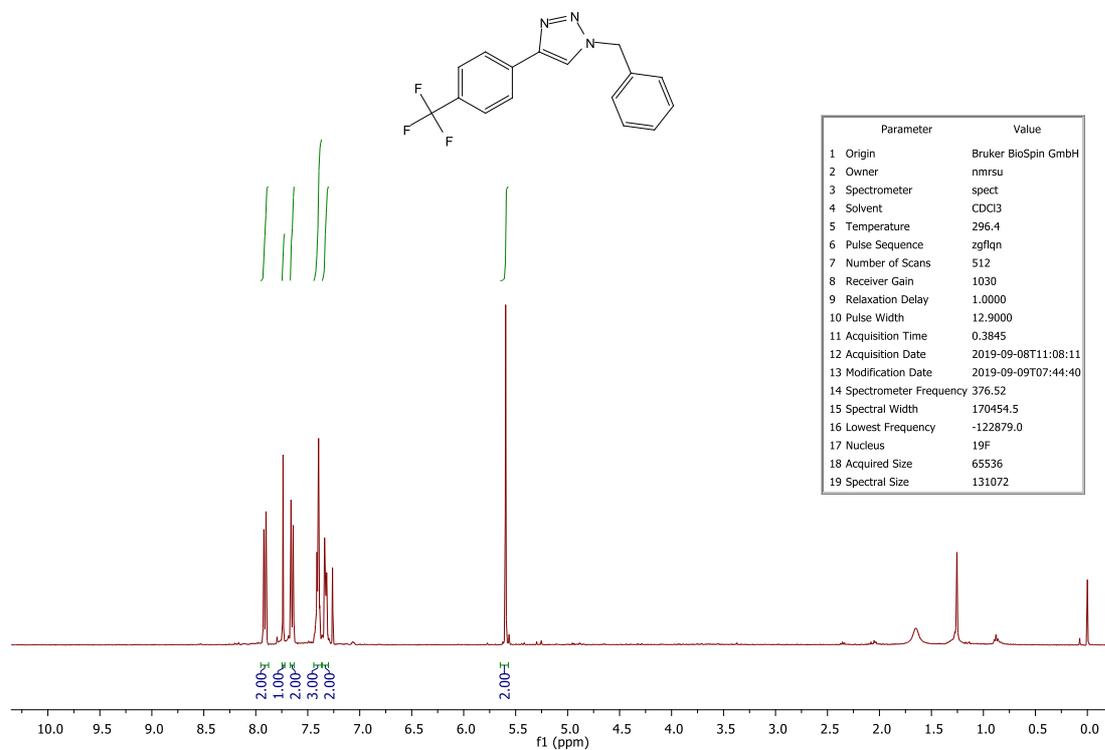


Figura 50. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 38.

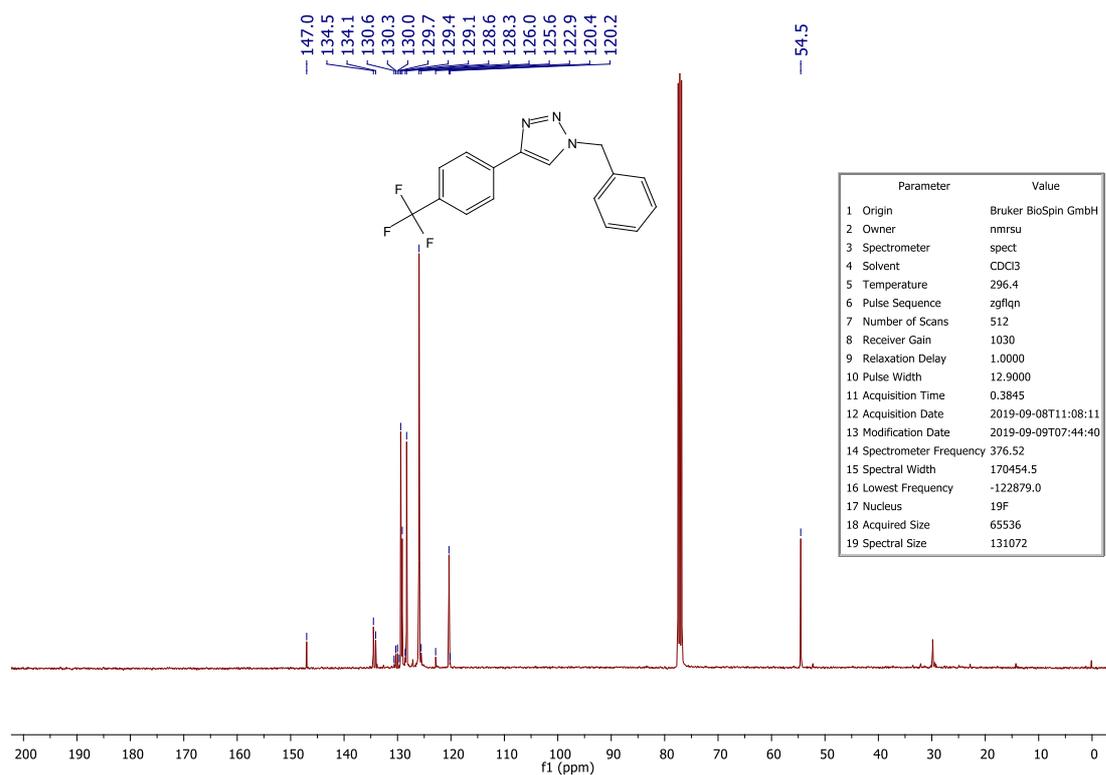


Figura 51. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 38.

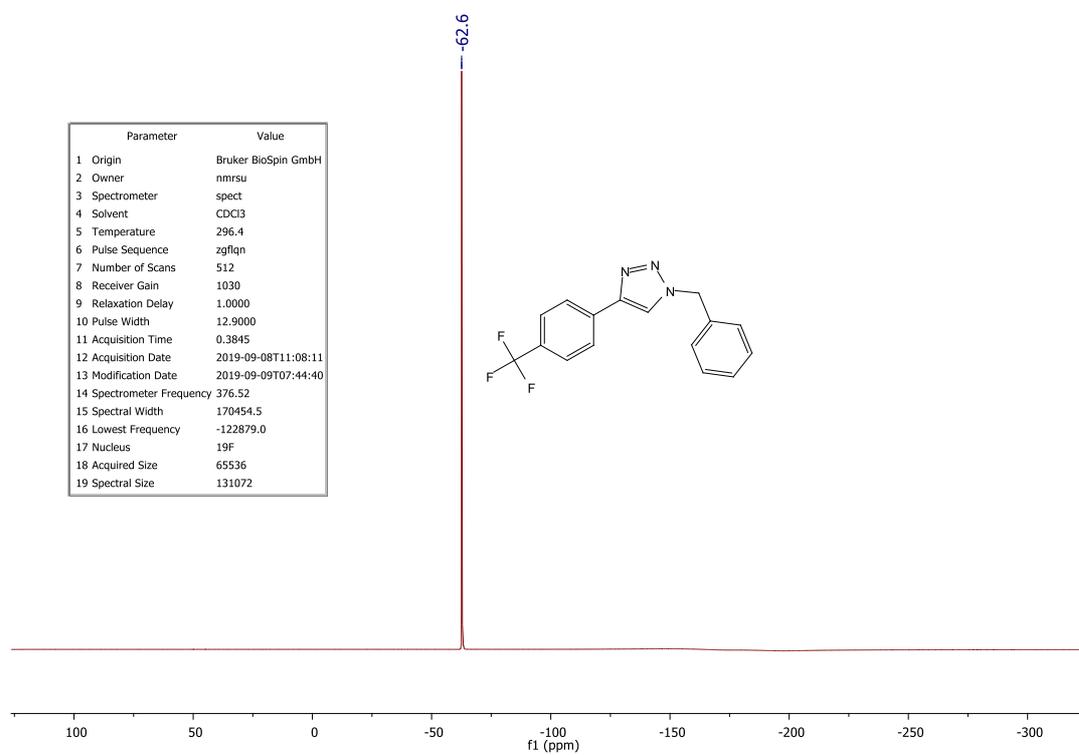


Figura 52. Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  do composto 38.

Parameter	Value
1 Origin	Bruker BioSpin GmbH
2 Owner	nmsu
3 Spectrometer	spect
4 Solvent	CDCl3
5 Temperature	300.5
6 Pulse Sequence	zg30
7 Number of Scans	16
8 Receiver Gain	47
9 Relaxation Delay	1.0000
10 Pulse Width	11.5000
11 Acquisition Time	4.8060
12 Acquisition Date	2019-07-23T02:59:57
13 Modification Date	2019-07-23T06:03:42
14 Spectrometer Frequency	400.15
15 Spectral Width	6818.2
16 Lowest Frequency	-415.8
17 Nucleus	<sup>1</sup> H
18 Acquired Size	32768
19 Spectral Size	65536

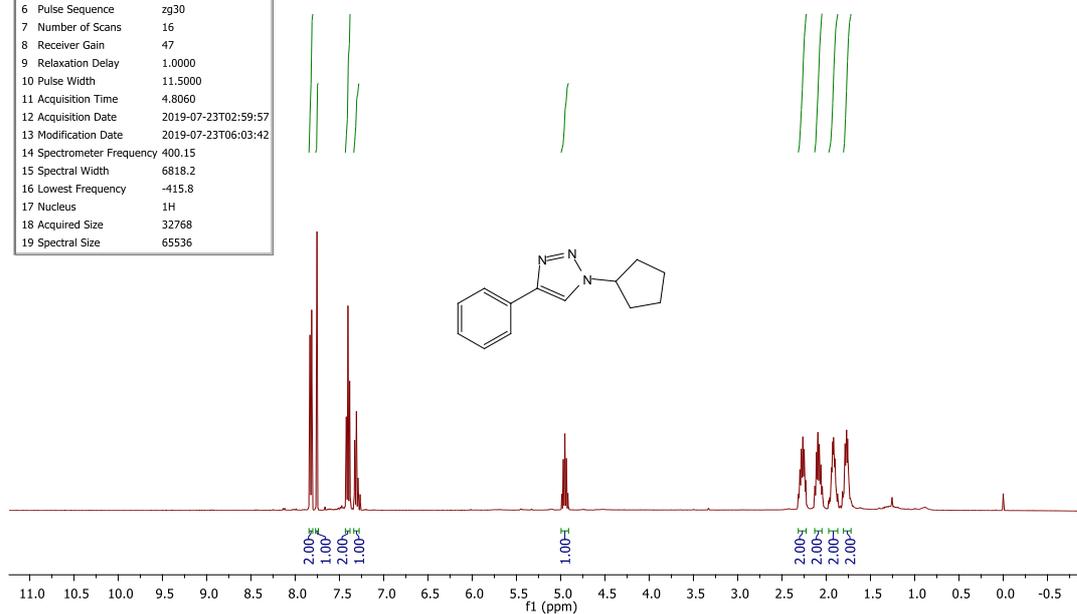


Figura 53. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 39.

Parameter	Value
1 Origin	Bruker BioSpin GmbH
2 Owner	nmsu
3 Spectrometer	spect
4 Solvent	CDCl3
5 Temperature	300.5
6 Pulse Sequence	zg30
7 Number of Scans	16
8 Receiver Gain	47
9 Relaxation Delay	1.0000
10 Pulse Width	11.5000
11 Acquisition Time	4.8060
12 Acquisition Date	2019-07-23T02:59:57
13 Modification Date	2019-07-23T06:03:42
14 Spectrometer Frequency	400.15
15 Spectral Width	6818.2
16 Lowest Frequency	-415.8
17 Nucleus	<sup>13</sup> C
18 Acquired Size	32768
19 Spectral Size	65536

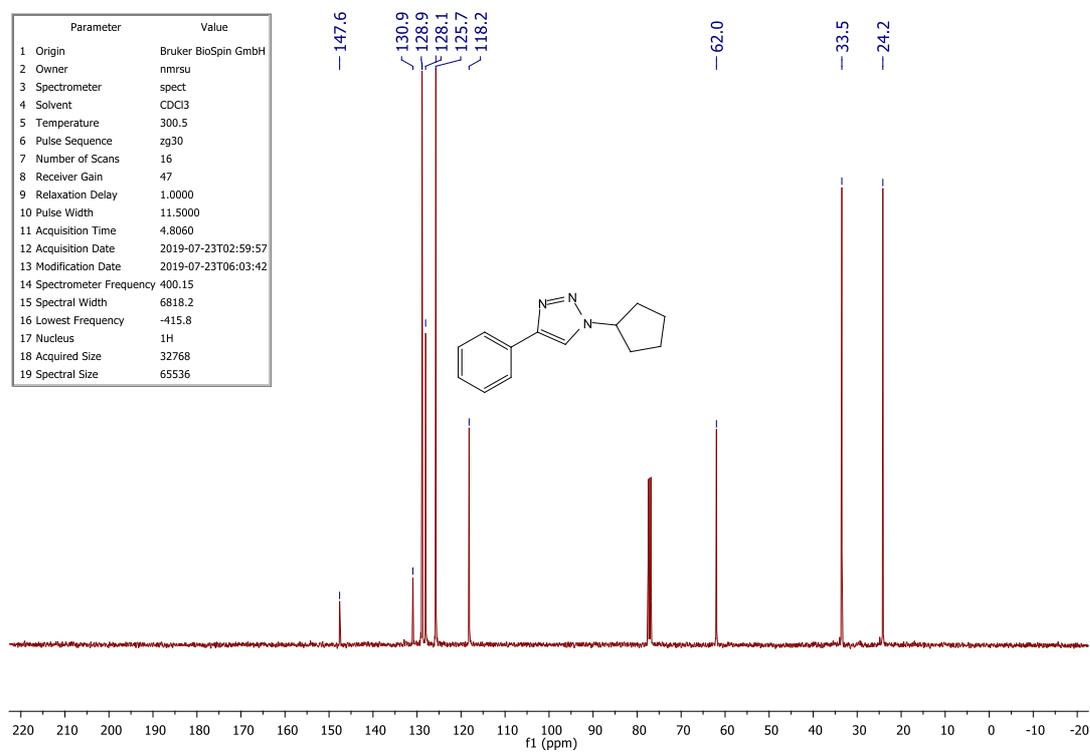


Figura 54. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 39.

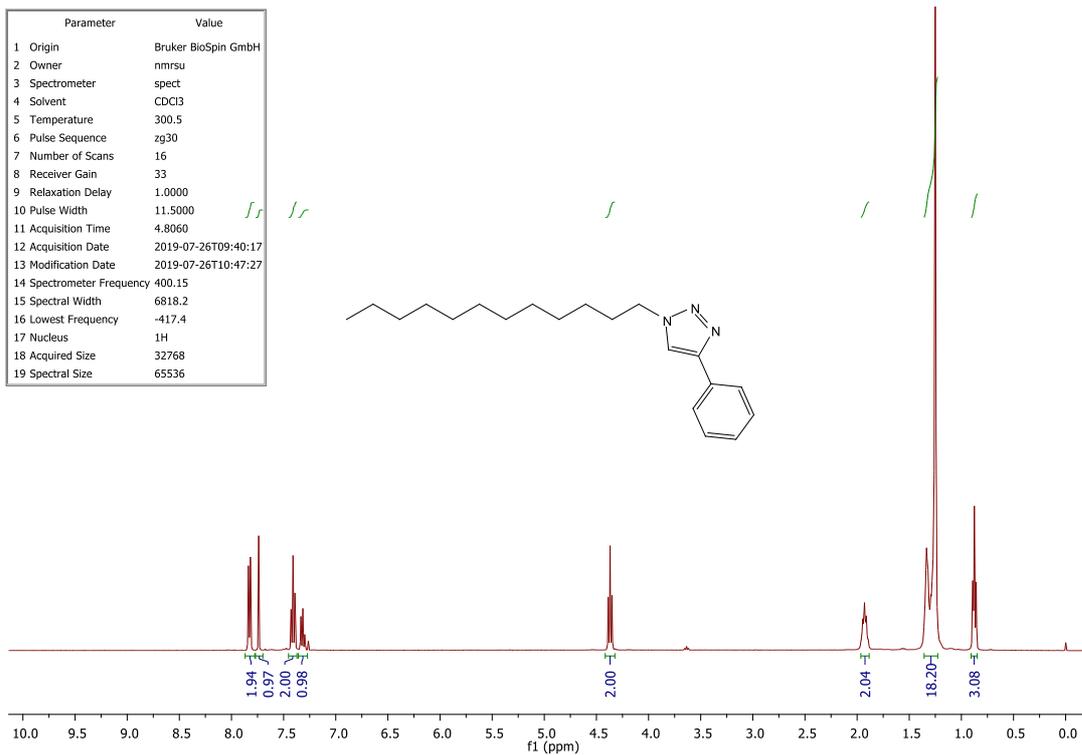


Figura 55. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 40.

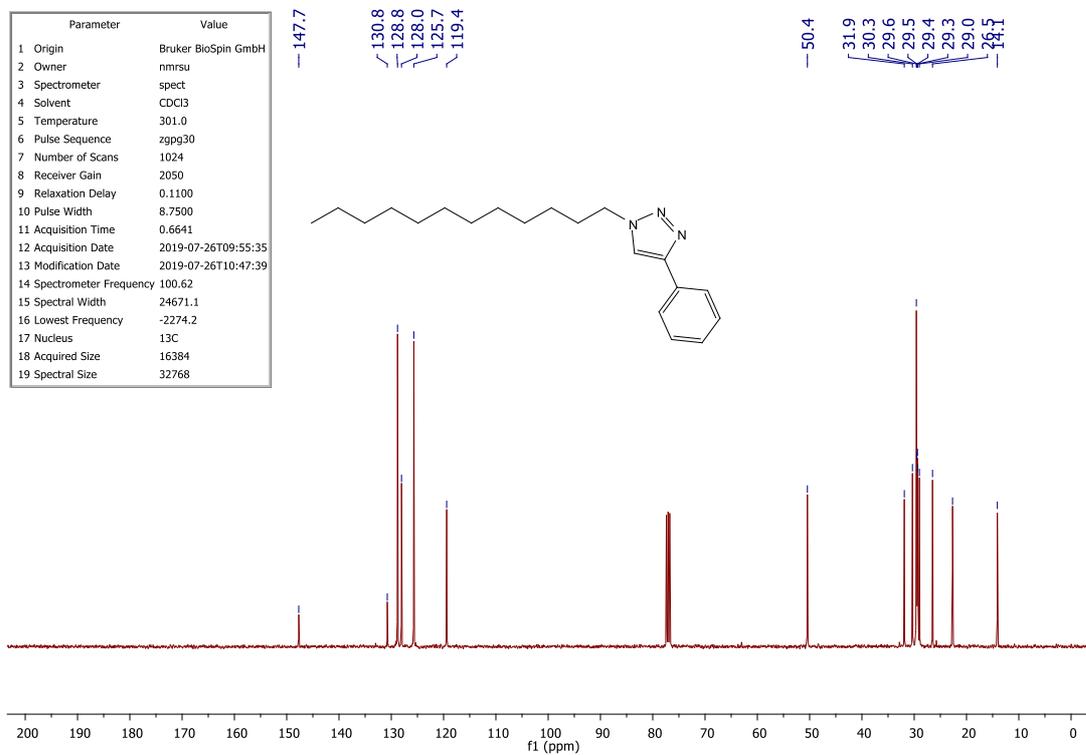


Figura 56. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 40.

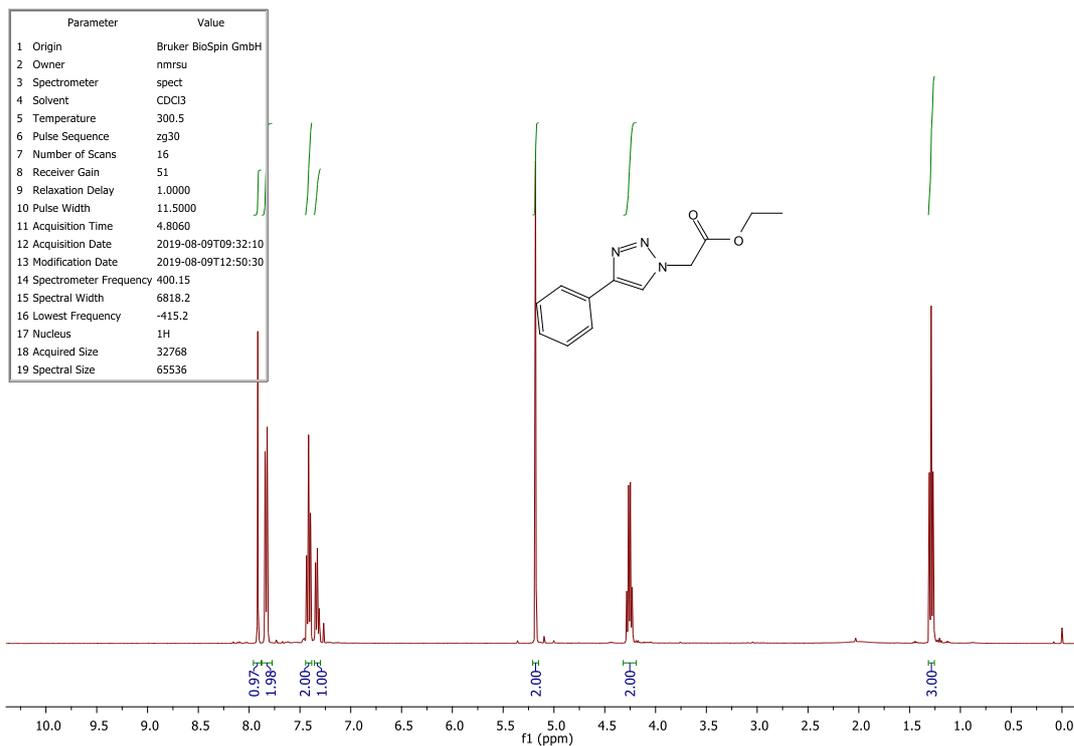


Figura 57. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 41.

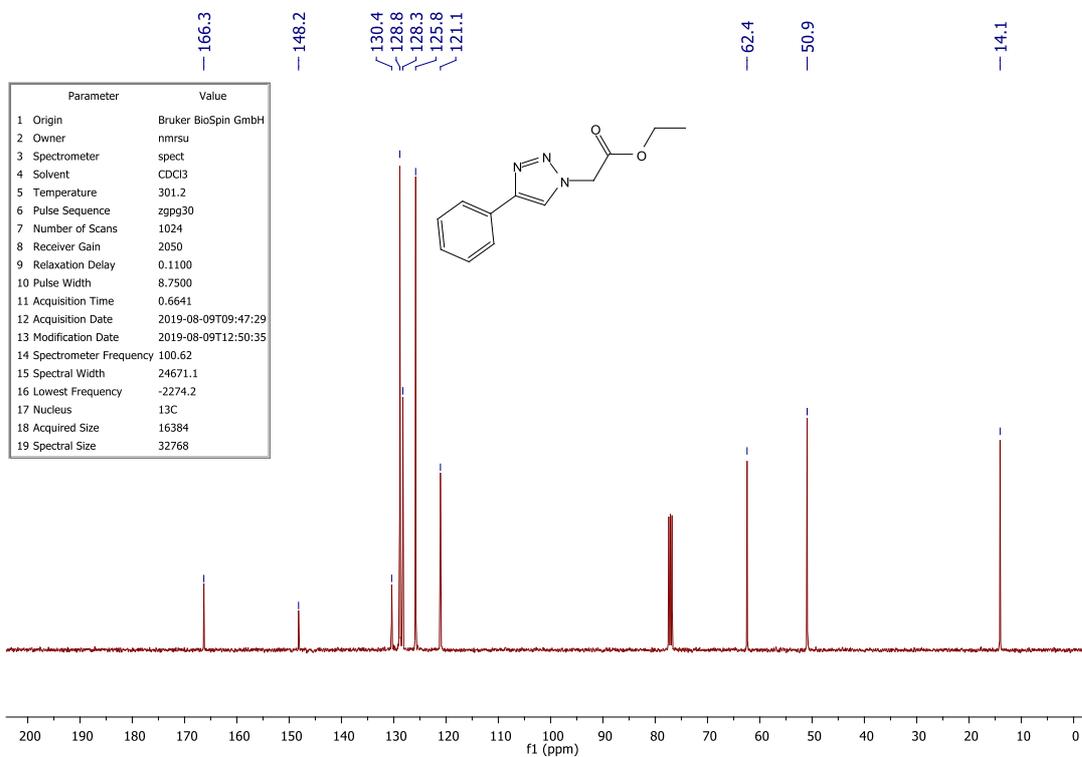


Figura 58. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 41.

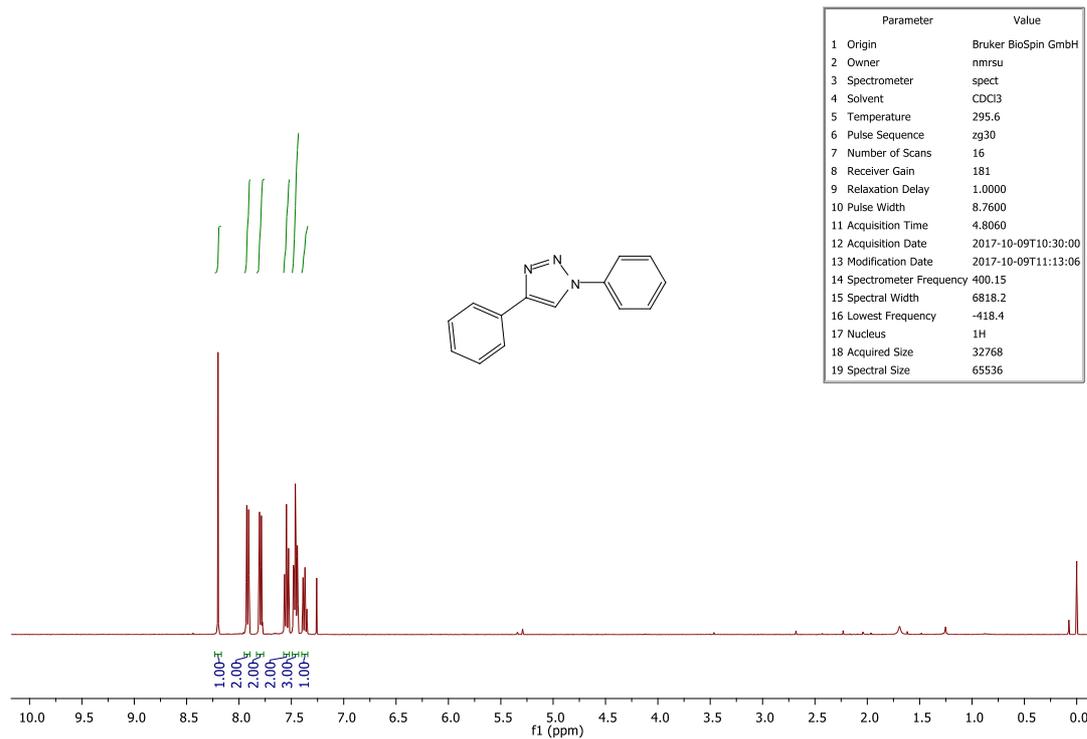


Figura 59. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 9.

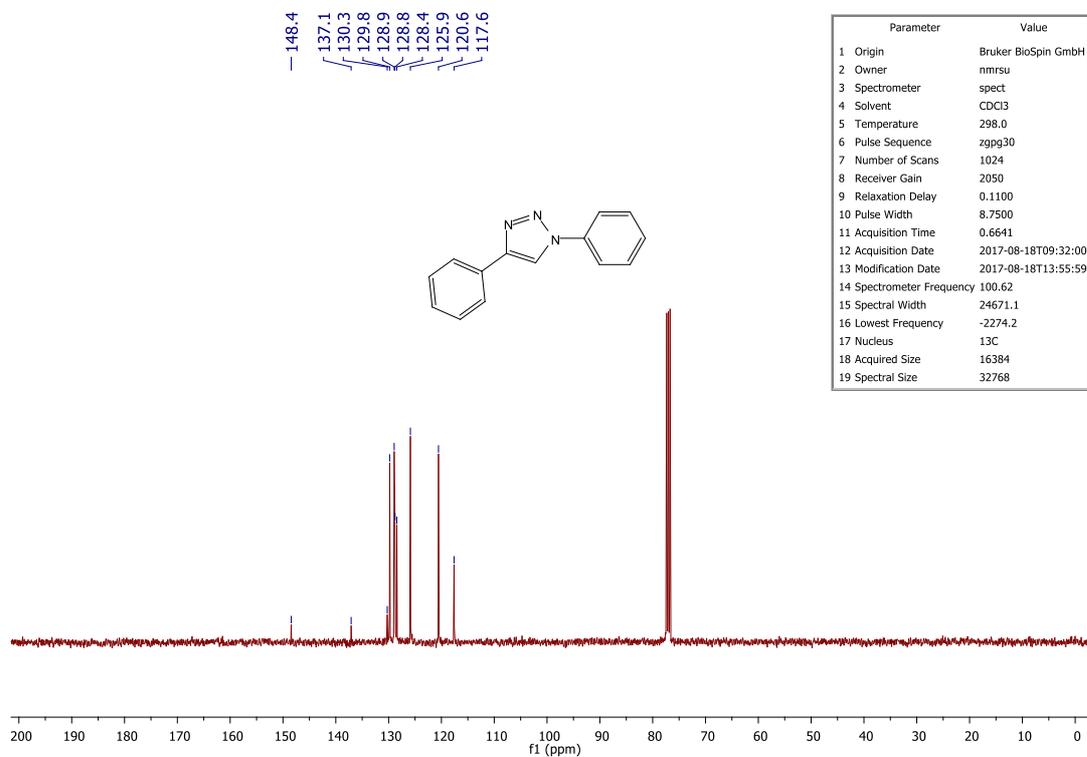


Figura 60. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 9.

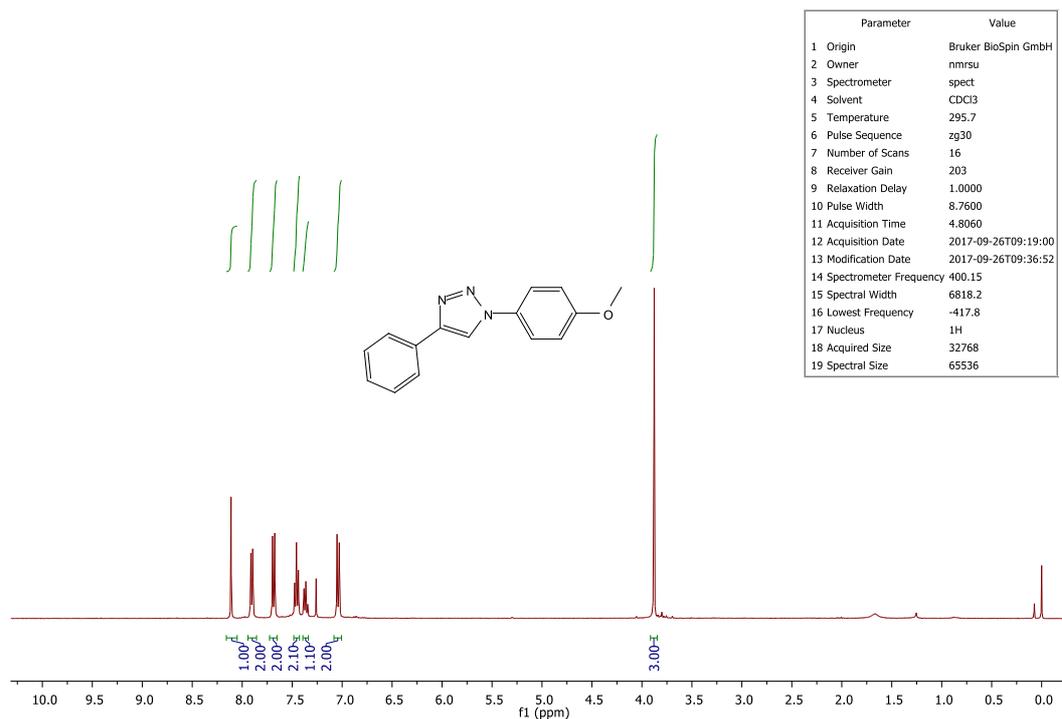


Figura 61. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 43.

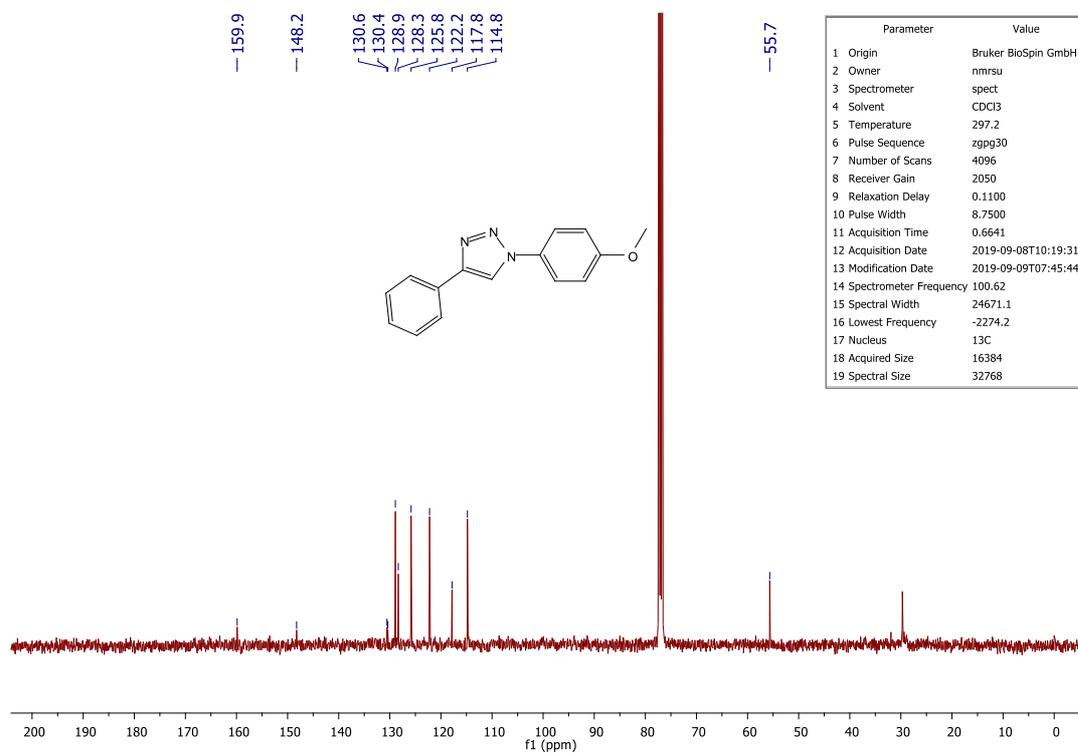


Figura 62. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 43.

## 2. Efeito Isotópico de Abundância Natural

As mudanças relativas na composição isotópica ( $R/R_0$ ) nos átomos de carbono atribuídos na Figura 63 foram calculadas como a razão de integrações médias em relação ao padrão, o  $R$  é a integração das amostras recuperadas A, B e C e o  $R_0$  é a integração do padrão.

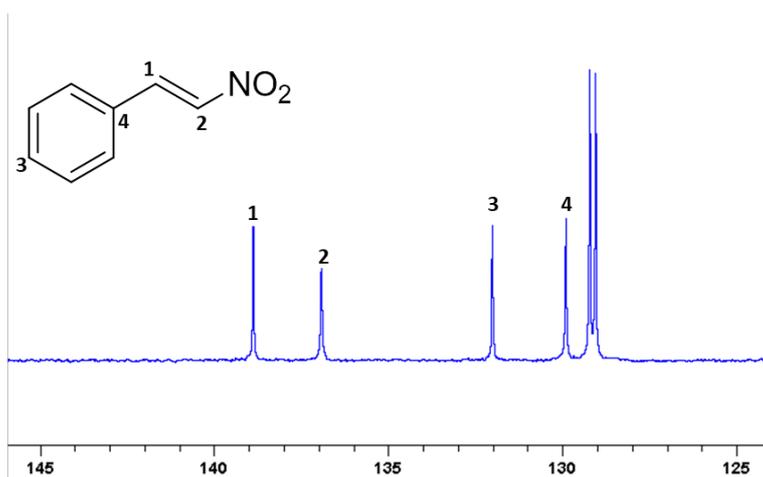


Figura 63. RMN de  $^{13}\text{C}$  do  $\beta$ -nitrostyrene (1).

Os KIEs foram calculados de acordo com eq 1. Os desvios padrão  $\Delta\text{KIE}_F$ ,  $\Delta\text{KIE}_R$ ,  $\Delta\text{KIE}$  e  $\Delta(R/R_0)$  foram calculados de acordo com eq 2, 3 4 and 5, respectivamente.

$$\text{KIE}_{calc} = \frac{\ln(1-F)}{\ln[(1-F)R/R_0]} \quad (1)$$

$$\Delta\text{KIE}_F = \frac{\partial\text{KIE}}{\partial F} \Delta F = \frac{-\ln(R/R_0)}{(1-F)\ln^2[(1-F)R/R_0]} \Delta F \quad (2)$$

$$\Delta\text{KIE}_R = \frac{\partial\text{KIE}}{\partial(R/R_0)} \Delta(R/R_0) = \frac{-\ln(1-F)}{(R/R_0)\ln^2[(1-F)R/R_0]} \Delta(R/R_0) \quad (3)$$

$$\Delta\text{KIE} = \text{KIE} \left( \left( \frac{\Delta\text{KIE}_R}{\text{KIE}} \right)^2 + \left( \frac{\Delta\text{KIE}_F}{\text{KIE}} \right)^2 \right)^{1/2} \quad (4)$$

$$\Delta (R/R_0) = R/R_0 \left( \left( \frac{\Delta \text{Sample}}{\text{Sample}} \right)^2 + \left( \frac{\Delta \text{Standard}}{\text{Standard}} \right)^2 \right)^{1/2} \quad (5)$$

F = conversão de cada reação A, B e C;

$\Delta F$  = desvio padrão da conversão;

Sample = integração média de cada carbono na amostra;

$\Delta \text{Sample}$  = desvios padrão nas integrais das amostras;

Standard = integração média para cada carbono no padrão;

$\Delta \text{Standard}$  = desvio padrão nas integrações do padrão.

Os resultados dos experimentos de KIE e seus erros associados ( $\Delta \text{KIE}$ ) estão na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados dos experimentos de KIE e seus erros associados ( $\Delta \text{KIE}$ ).

Carbono	<sup>13</sup> C		<sup>13</sup> C - Cr(acac) <sub>3</sub>		DEPT 55		DEPT 55 - Cr(acac) <sub>3</sub>	
	KIE	$\Delta \text{KIE}$	KIE	$\Delta \text{KIE}$	KIE	$\Delta \text{KIE}$	KIE	$\Delta \text{KIE}$
C1 <sub><math>\beta</math>-nitro</sub>	1.0224	0.0043	1.0216	0.0046	1.0212	0.0031	1.0199	0.0029
C2 <sub><math>\alpha</math>-nitro</sub>	1.0140	0.0051	1.0158	0.0052	1.0131	0.0051	1.0132	0.0028
C3 <sub>para</sub>	1.0000	-	1.0000	-	1.0000	-	1.0000	-
C4 <sub>ipso</sub>	1.0053	0.0066	1.0005	0.0051	-	-	-	-

Os valores detalhados das integrais KIEs, R/R<sub>0</sub> e desvios padrão para todas as análises de RMN <sup>13</sup>C, RMN <sup>13</sup>C com Cr(acac)<sub>3</sub>, DEPT55, DEPT55 com Cr(acac)<sub>3</sub> estão apresentados nas seguintes tabelas:

Tabela 2. Integrais, média e desvios padrão para a amostra padrão para RMN <sup>13</sup>C quantitativo.

Carbono	<sup>13</sup> C- padrão					média (R <sub>0</sub> )	Desvio padrão
	Fid1	Fid2	Fid3	Fid4	Fid5		
C-1 $\beta$ -nitro	0.999866	0.994469	0.99083	1.00507	1.003316	0.9987	0.005980696
C-2 $\alpha$ -nitro	0.990704	0.977778	0.974818	0.99234	0.995681	0.9863	0.009331571
C-3 <i>p</i> -substituído	1	1	1	1	1	1	-

C-4 <sub>quaternário</sub>	0.998636	1.001288	0.996916	1.008461	0.96933	0.9949	0.014971377
C-5 <sub>o,m- substituído</sub>	4.14683	4.116387	4.084853	4.150634	4.270093	4.1538	0.070242698

Tabela 3. Resultados para a amostra A para RMN <sup>13</sup>C quantitativo.

<sup>13</sup> C- amostra A								
Carbono	Fid1	Fid2	Fid3	Fid4	Fd5	média (R)	Desvio padrão	
C-1 <sub>β-nitro</sub>	1.064562	1.054077	1.071674	1.057254	1.068194	1.0632	0.007368634	
C-2 <sub>α-nitro</sub>	1.012969	1.022575	1.04182	1.027627	1.023841	1.0258	0.010474531	
C-3 <sub>p- substituído</sub>	1	1	1	1	1	1	-	
C-4 <sub>quaternário</sub>	1.006513	1.012884	1.020027	1.015108	1.022245	1.0154	0.006197633	
C-5 <sub>o,m- substituído</sub>	4.235705	4.318124	4.31509	4.2707	4.313697	4.2907	0.036401445	
Carbono	KIE	δKIE <sub>F</sub>	R/R <sub>0</sub>	δ(R/R <sub>0</sub> )	δKIE <sub>R</sub>	δKIE	F <sub>conversão</sub>	δF
C-1 <sub>β-nitro</sub>	<b>1.02666</b>	-0.00233	1.0645	0.009751	0.003357	<b>0.0041</b>	0.91	0.022
C-2 <sub>α-nitro</sub>	<b>1.016579</b>	-0.00153	1.0401	0.014479	0.005345	<b>0.0056</b>		
C-3 <sub>p- substituído</sub>	<b>1</b>	-	1.0000	-	-	-		
C-4 <sub>quaternário</sub>	<b>1.008513</b>	-0.00082	1.0205	0.016572	0.006475	<b>0.0065</b>		
C-5 <sub>o,m- substituído</sub>	<b>1.013651</b>	-0.00128	1.0330	0.019543	0.007364	<b>0.0075</b>		

Tabela 4. Resultados para a amostra B para RMN <sup>13</sup>C quantitativo.

<sup>13</sup> C- amostra B								
Carbono	Fid1	Fid2	Fid3	Fid4	Fd5	média (R)	Desvio padrão	
C-1 <sub>β-nitro</sub>	1.071504	1.054134	1.06526	1.060963	1.078044	1.0660	0.009247675	
C-2 <sub>α-nitro</sub>	1.039193	1.022808	1.042856	1.036289	1.039107	1.0361	0.007761269	
C-3 <sub>p- substituído</sub>	1	1	1	1	1	1	-	
C-4 <sub>quaternário</sub>	1.003309	0.984823	1.004227	0.991868	0.998909	0.9966	0.008209953	
C-5 <sub>o,m- substituído</sub>	4.419777	4.368908	4.410461	4.328647	4.393015	4.3842	0.036582144	
Carbon	KIE	δKIE <sub>F</sub>	R/R <sub>0</sub>	δ(R/R <sub>0</sub> )	δKIE <sub>R</sub>	δKIE	F <sub>conversão</sub>	δF
C-1 <sub>β-nitro</sub>	<b>1.025129</b>	-0.00301	1.0674	0.011251	0.00348	<b>0.0046</b>	0.93	0.026
C-2 <sub>α-nitro</sub>	<b>1.018868</b>	-0.00234	1.0505	0.012677	0.004112	<b>0.0047</b>		
C-3 <sub>p- substituído</sub>	<b>1</b>	-	1.0000	-	-	-		
C-4 <sub>quaternário</sub>	<b>1.000643</b>	-8.9E-05	1.0017	0.017184	0.006429	<b>0.0064</b>		
C-5 <sub>o,m- substituído</sub>	<b>1.020721</b>	-0.00255	1.0555	0.019903	0.006365	<b>0.0069</b>		

Tabela 5. Resultados para a amostra C para RMN <sup>13</sup>C quantitativo.

<sup>13</sup> C- amostra C							
Carbono	Fid1	Fid2	Fid3	Fid4	Fd5	média (R)	Desvio padrão
C-1 <sub>β-nitro</sub>	1.039927	1.050155	1.04887	1.031366	1.036026	1.0413	0.008125337

C-2 $\alpha$ -nitro	1.011204	1.00785	1.008086	1.00714	0.995203	1.0059	0.006178079	
C-3 <i>p</i> -substituído	1	1	1	1	1	1	-	
C-4 quaternário	1.010874	1.005557	1.015609	1.011693	1.018071	1.0124	0.004798604	
C-5 <i>o,m</i> -substituído	4.247148	4.275589	4.26223	4.224518	4.211591	4.2442	0.026314227	
<b>Carbano</b>	<b>KIE</b>	<b><math>\delta</math>KIE<sub>F</sub></b>	<b>R/R<sub>0</sub></b>	<b><math>\delta</math>(R/R<sub>0</sub>)</b>	<b><math>\delta</math>KIE<sub>R</sub></b>	<b><math>\delta</math>KIE</b>	<b>F<sub>conversão</sub></b>	<b><math>\delta</math>F</b>
C-1 $\beta$ -nitro	<b>1.01927</b>	-0.00107	1.0426	0.010255	0.004099	<b>0.004238</b>	0.89	0.015
C-2 $\alpha$ -nitro	<b>1.00901</b>	-0.00053	1.0199	0.011505	0.004913	<b>0.004941</b>		
C-3 <i>p</i> -substituído	<b>1</b>	-	1.0000	-	-	-		
C-4 quaternário	<b>1.007933</b>	-0.00047	1.0175	0.016053	0.006903	<b>0.006919</b>		
C-5 <i>o,m</i> -substituído	<b>1.009856</b>	-0.00058	1.0218	0.018404	0.007816	<b>0.007837</b>		

Tabela 6. Integrais, média e desvios padrão para a amostra padrão para DEPT55.

DEPT55- padrão							
<b>Carbano</b>	<b>Fid1</b>	<b>Fid2</b>	<b>Fid3</b>	<b>Fid4</b>	<b>Fid5</b>	<b>média (R<sub>0</sub>)</b>	<b>Desvio padrão</b>
C-1 $\beta$ -nitro	1.024522	1.023392	1.024197	1.013976	1.025049	1.0222	0.004652
C-2 $\alpha$ -nitro	0.925415	0.92819	0.921105	0.918847	0.946118	0.9279	0.010797
C-3 <i>p</i> -substituído	1	1	1	1	1	1	-
C-4 quaternário	-	-	-	-	-	-	-
C-5 <i>o,m</i> -substituído	4.163905	4.166274	4.159504	4.138039	4.232789	4.1721	0.035718

Tabela 7. Resultados para a amostra A para DEPT55.

DEPT55- amostra A								
<b>Carbano</b>	<b>Fid1</b>	<b>Fid2</b>	<b>Fid3</b>	<b>Fid4</b>	<b>Fid5</b>	<b>média (R)</b>	<b>Desvio padrão</b>	
C-1 $\beta$ -nitro	1.085192	1.075467	1.0760	1.087119	1.080025	1.0808	0.00527	
C-2 $\alpha$ -nitro	0.965079	0.953725	0.9643	0.961856	0.963434	0.9617	0.004606	
C-3 <i>p</i> -substituído	1	1	1	1	1	1	-	
C-4 quaternário	-	-	-	-	-	-	-	
C-5 <i>o,m</i> -substituído	4.306633	4.27007	4.2828	4.297062	4.279125	4.2871	0.014605	
<b>Carbon</b>	<b>KIE</b>	<b><math>\delta</math>KIE<sub>F</sub></b>	<b>R/R<sub>0</sub></b>	<b><math>\delta</math>(R/R<sub>0</sub>)</b>	<b><math>\delta</math>KIE<sub>R</sub></b>	<b><math>\delta</math>KIE</b>	<b>F<sub>conversão</sub></b>	<b><math>\delta</math>F</b>
C-1 $\beta$ -nitro	<b>1.023673</b>	-0.0021	1.0573	0.007052	0.002478	<b>0.0032</b>	0.91	0.022
C-2 $\alpha$ -nitro	<b>1.015058</b>	-0.0014	1.0364	0.01304	0.004865	<b>0.0051</b>		
C-3 <i>p</i> -substituído	<b>1</b>	-	1.0000	-	-	-		
C-4 quaternário	-	-	-	-	-	-		
C-5 <i>o,m</i> -substituído	<b>1.011424</b>	-0.00109	1.0276	0.009468	0.003624	<b>0.0038</b>		

Tabela 8. Resultados para a amostra B para DEPT55.

DEPT55- amostra B							
<b>Carbon</b>	<b>Fid1</b>	<b>Fid2</b>	<b>Fid3</b>	<b>Fid4</b>	<b>Fid5</b>	<b>média (R)</b>	<b>Desvio padrão</b>
C-1 $\beta$ -nitro	1.081214	1.085919	1.0778	1.08937	1.088891	1.0846	0.005025

C-2 $\alpha$ -nitro	0.969369	0.974822	0.9648	0.975875	0.976467	0.9723	0.005028	
C-3 <i>p</i> -substituído	1	1	1	1	1	1	-	
C-4 quaternário	-	-	-	-	-	-	-	
C-5 <i>o,m</i> -substituído	4.346967	4.351478	4.3286	4.362118	4.370067	4.3518	0.015824	
<b>Carbon</b>	<b>KIE</b>	<b><math>\delta</math>KIE<sub>F</sub></b>	<b>R/R<sub>0</sub></b>	<b><math>\delta</math>(R/R<sub>0</sub>)</b>	<b><math>\delta</math>KIE<sub>R</sub></b>	<b><math>\delta</math>KIE</b>	<b>F<sub>conversão</sub></b>	<b><math>\delta</math>F</b>
C-1 $\beta$ -nitro	<b>1.02167</b>	-0.00276	1.0610	0.00689	0.002169	<b>0.003514</b>	0.93	0.026
C-2 $\alpha$ -nitro	<b>1.013256</b>	-0.00223	1.0478	0.013341	0.004361	<b>0.0049</b>		
C-3 <i>p</i> -substituído	<b>1</b>	-	1.0000	-	-	-		
C-4 quaternário	-	-	-	-	-	-		
C-5 <i>o,m</i> -substituído	<b>1.013336</b>	-0.00204	1.0431	0.009702	0.003215	<b>0.003805</b>		

Tabela 9. Resultados para a amostra C para DEPT55.

DEPT55- amostra C								
Carbono	Fid1	Fid2	Fid3	Fid4	Fid5	média (R)	Desvio padrão	
C-1 $\beta$ -nitro	1.073119	1.069554	1.075232	1.068668	1.069538	1.0712	0.002821	
C-2 $\alpha$ -nitro	0.960499	0.954001	0.955386	0.951985	0.953741	0.9551	0.00324	
C-3 <i>p</i> -substituído	1	1	1	1	1	1.0000	0	
C-4 quaternário	-	-	-	-	-	-	-	
C-5 <i>o,m</i> -substituído	4.310412	4.293947	4.305174	4.287842	4.278002	4.2951	0.01306	
<b>Carbono</b>	<b>KIE</b>	<b><math>\delta</math>KIE<sub>F</sub></b>	<b>R/R<sub>0</sub></b>	<b><math>\delta</math>(R/R<sub>0</sub>)</b>	<b><math>\delta</math>KIE<sub>R</sub></b>	<b><math>\delta</math>KIE</b>	<b>F<sub>conversão</sub></b>	<b><math>\delta</math>F</b>
C-1 $\beta$ -nitro	<b>1.02167</b>	-0.00119	1.0479	0.005509	0.002169	<b>0.0025</b>	0.89	0.015
C-2 $\alpha$ -nitro	<b>1.013256</b>	-0.00076	1.0293	0.012475	0.005183	<b>0.0052</b>		
C-3 <i>p</i> -substituído	<b>1</b>	-	1.0000	-	-	-		
C-4 quaternário	-	-	-	-	-	-		
C-5 <i>o,m</i> -substituído	<b>1.013336</b>	-0.00077	1.0295	0.009353	0.003884	<b>0.0040</b>		

Tabela 10. Integrais, média e desvios padrão para a amostra padrão para RMN <sup>13</sup>C quantitativo com adição de Cr(acac)<sub>3</sub>.

<sup>13</sup> C Cr(acac) <sub>3</sub> - padrão							
Carbono	Fid1	Fid2	Fid3	Fid4	Fid5	média (R <sub>0</sub> )	Desvio padrão
C-1 $\beta$ -nitro	0.985864	0.998701	1.002346	0.991483	1.00009	0.9957	0.006836889
C-2 $\alpha$ -nitro	0.983526	0.98887	0.98249	0.990801	0.980242	0.9852	0.004460208
C-3 <i>p</i> -substituído	1	1	1	1	1	1	-
C-4 quaternário	0.995151	1.006377	1.002088	1.012934	0.994317	1.0022	0.007818555
C-5 <i>o,m</i> -substituído	4.14524	4.172675	4.187522	4.232955	4.176869	4.1831	0.031960942

Tabela 11. Resultados para a amostra A para RMN <sup>13</sup>C quantitativo com adição de Cr(acac)<sub>3</sub>.

$^{13}\text{C}$ Cr(acac) <sub>3</sub> – amostra A								
Carbônio	Fid1	Fid2	Fid3	Fid4	Fd5	média (R)	Desvio padrão	
C-1 $\beta$ -nitro	1.040188	1.05086	1.0454	1.033596	1.044683	1.0430	0.006460418	
C-2 $\alpha$ -nitro	1.022761	1.02278	1.0057	1.016391	1.0309	1.0197	0.009379254	
C-3 <i>p</i> -substituído	1	1	1	1	1	1	-	
C-4 quaternário	1.006051	1.01161	1.0131	0.988508	1.009867	1.0058	0.010041003	
C-5 <i>o,m</i> -substituído	4.300784	4.31142	4.2625	4.214755	4.298347	4.2776	0.039655461	
Carbônio	KIE	$\delta\text{KIE}_F$	R/R <sub>0</sub>	$\delta(\text{R/R}_0)$	$\delta\text{KIE}_R$	$\delta\text{KIE}$	F <sub>conversão</sub>	$\delta F$
C-1 $\beta$ -nitro	<b>1.019635</b>	-0.00178	1.0475	0.009686	0.0035	<b>0.0039</b>	0.91	0.022
C-2 $\alpha$ -nitro	<b>1.014508</b>	-0.00136	1.0350	0.010611	0.003974	<b>0.0042</b>		
C-3 <i>p</i> -substituído	<b>1</b>	-	1.0000	-	-	-		
C-4 quaternário	<b>1.001517</b>	-0.00015	1.0037	0.012716	0.005223	<b>0.0052</b>		
C-5 <i>o,m</i> -substituído	<b>1.009365</b>	-0.0009	1.0226	0.012285	0.004771	<b>0.0049</b>		

Tabela 12. Resultados para a amostra B para RMN  $^{13}\text{C}$  quantitativo com adição de Cr(acac)<sub>3</sub>.

$^{13}\text{C}$ Cr(acac) <sub>3</sub> – amostra B								
Carbônio	Fid1	Fid2	Fid3	Fid4	Fd5	média (R)	Desvio padrão	
C-1 $\beta$ -nitro	1.081108	1.051714	1.0544	1.068915	1.063724	1.0640	0.011838297	
C-2 $\alpha$ -nitro	1.04624	1.024951	1.0410	1.017151	1.045329	1.0349	0.01311988	
C-3 <i>p</i> -substituído	1	1	1	1	1	1	-	
C-4 quaternário	1.009518	0.984761	0.9884	0.986207	1.001906	0.9942	0.01096737	
C-5 <i>o,m</i> -substituído	4.407766	4.308372	4.3219	4.345586	4.382086	4.3531	0.041405274	
Carbônio	KIE	$\delta\text{KIE}_F$	R/R <sub>0</sub>	$\delta(\text{R/R}_0)$	$\delta\text{KIE}_R$	$\delta\text{KIE}$	F <sub>conversão</sub>	$\delta F$
C-1 $\beta$ -nitro	<b>1.025576</b>	-0.00305	1.0686	0.013971	0.004306	<b>0.005277</b>	0.93	0.026
C-2 $\alpha$ -nitro	<b>1.018875</b>	-0.00234	1.0505	0.014141	0.004587	<b>0.005152</b>		
C-3 <i>p</i> -substituído	<b>1</b>	0	1.0000	0	0	<b>0</b>		
C-4 quaternário	<b>0.996986</b>	0.000429	0.9920	0.013404	0.005163	<b>0.005181</b>		
C-5 <i>o,m</i> -substituído	<b>1.015216</b>	-0.00193	1.0407	0.012696	0.004236	<b>0.004657</b>		

Tabela 13. Resultados para a amostra C para RMN  $^{13}\text{C}$  quantitativo com adição de Cr(acac)<sub>3</sub>.

$^{13}\text{C}$ Cr(acac) <sub>3</sub> – amostra C							
Carbônio	Fid1	Fid2	Fid3	Fid4	Fd5	média (R)	Desvio padrão
C-1 $\beta$ -nitro	1.057575	1.047115	1.040788	1.044448	1.03493	1.0450	0.00839744
C-2 $\alpha$ -nitro	1.044142	1.015671	1.021475	1.014416	1.00729	1.0206	0.014094843
C-3 <i>p</i> -substituído	1	1	1	1	1	1	-
C-4 quaternário	1.019667	1.014472	1.007387	1.002806	1.001491	1.0092	0.007761173
C-5 <i>o,m</i> -substituído	4.380742	4.326089	4.322543	4.302992	4.315505	4.3296	0.029934528

Carbono	KIE	$\delta KIE_F$	R/R <sub>0</sub>	$\delta(R/R_0)$	$\delta KIE_R$	$\delta KIE$	F <sub>conversão</sub>	$\delta F$
C-1 $\beta$ -nitro	<b>1.022373</b>	-0.00123	1.0495	0.011093	0.004348	<b>0.0045</b>	0.89	0.015
C-2 $\alpha$ -nitro	<b>1.016259</b>	-0.00092	1.0359	0.015056	0.006135	<b>0.0062</b>		
C-3 <i>p</i> -substituído	<b>1</b>	-	1.0000	-	-	-		
C-4 quaternário	<b>1.00316</b>	-0.00019	1.0070	0.011031	0.004895	<b>0.0049</b>		
C-5 <i>o,m</i> -substituído	<b>1.015845</b>	-0.0009	1.0350	0.010665	0.004358	<b>0.0044</b>		

Tabela 14. Integrais, média e desvios padrão para a amostra padrão para DEPT55 com adição de Cr(acac)<sub>3</sub>.

DEPT55 Cr(acac) <sub>3</sub> - padrão							
Carbono	Fid1	Fid2	Fid3	Fid4	Fid5	média (R)	Desvio padrão
C-1 $\beta$ -nitro	1.030216	1.030708	1.026309	1.024541	1.027231	1.0278	0.00262
C-2 $\alpha$ -nitro	0.91227	0.91589	0.914201	0.913371	0.921044	0.9154	0.003444
C-3 <i>p</i> -substituído	1	1	1	1	1	1	-
C-4 quaternário	-	-	-	-	-	-	-
C-5 <i>o,m</i> -substituído	4.154353	4.157562	4.141187	4.137049	4.153203	4.1487	0.008986

Tabela 15. Resultados para a amostra A para DEPT55 com adição de Cr(acac)<sub>3</sub>.

DEPT55 Cr(acac) <sub>3</sub> - sample A							
Carbono	Fid1	Fid2	Fid3	Fid4	Fid5	média (R)	Desvio padrão
C-1 $\beta$ -nitro	1.075741	1.07146	1.0780	1.070154	1.068673	1.0728	0.003923
C-2 $\alpha$ -nitro	0.936057	0.937493	0.9425	0.936634	0.941268	0.9388	0.002896
C-3 <i>p</i> -substituído	1	1	1	1	1	1	-
C-4 quaternário	-	-	-	-	-	-	-
C-5 <i>o,m</i> -substituído	4.18673	4.191347	4.1901	4.17204	4.18843	4.1857	0.007851

Carbono	KIE	$\delta KIE_F$	R/R <sub>0</sub>	$\delta(R/R_0)$	$\delta KIE_R$	$\delta KIE$	F <sub>conversão</sub>	$\delta F$
C-1 $\beta$ -nitro	<b>1.018121</b>	-0.00166	1.0438	0.004653	0.001699	<b>0.0024</b>	0.91	0.022
C-2 $\alpha$ -nitro	<b>1.010608</b>	-0.00101	1.0256	0.00499	0.001921	<b>0.0022</b>		
C-3 <i>p</i> -substituído	<b>1</b>	-	1.0000	-	-	-		
C-4 quaternário	-	-	-	-	-	-		
C-5 <i>o,m</i> -substituído	<b>1.003707</b>	-0.00037	1.0089	0.002891	0.001169	<b>0.0012</b>		

Tabela 16. Resultados para a amostra B para DEPT55 com adição de Cr(acac)<sub>3</sub>.

DEPT55 Cr(acac) <sub>3</sub> - amostra B							
Carbono	Fid1	Fid2	Fid3	Fid4	Fid5	média (R)	Desvio padrão
C-1 $\beta$ -nitro	1.085533	1.094344	1.0888	1.089596	1.076029	1.0869	0.006824
C-2 $\alpha$ -nitro	0.949397	0.956718	0.9466	0.958244	0.964268	0.9550	0.007089
C-3 <i>p</i> -substituído	1	1	1	1	1	1	-

C-4 <sub>quaternário</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-
C-5 <sub>o,m- substituído</sub>	4.277643	4.297566	4.2757	4.286158	4.465354	4.3205	0.08144	
<b>Carbono</b>	<b>KIE</b>	<b>δKIE<sub>F</sub></b>	<b>R/R<sub>0</sub></b>	<b>δ(R/R<sub>0</sub>)</b>	<b>δKIE<sub>R</sub></b>	<b>δKIE</b>	<b>F<sub>conversão</sub></b>	<b>δF</b>
C-1 <sub>β-nitro</sub>	<b>1.022046</b>	-0.00262	1.0575	0.007165	0.002279	<b>0.003475</b>	0.93	0.026
C-2 <sub>α-nitro</sub>	<b>1.015265</b>	-0.00205	1.0434	0.008682	0.002875	<b>0.00353</b>		
C-3 <sub>p- substituído</sub>	<b>1</b>	-	1.0000	-	-	-		
C-4 <sub>quaternário</sub>	-	-	-	-	-	-		
C-5 <sub>o,m- substituído</sub>	<b>1.014287</b>	-0.00197	1.0414	0.01976	0.006579	<b>0.006866</b>		

Tabela 17. Resultados para a amostra C para DEPT55 com adição de Cr(acac)<sub>3</sub>.

DEPT55 Cr(acac) <sub>3</sub> - sample C								
Carbono	Fid1	Fid2	Fid3	Fid4	Fid5	média (R)	Desvio padrão	
C-1 <sub>β-nitro</sub>	1.074095	1.07476	1.087345	1.079745	1.073651	1.0779	0.005809	
C-2 <sub>α-nitro</sub>	0.943212	0.939519	0.94974	0.949579	0.949164	0.9462	0.004645	
C-3 <sub>p- substituído</sub>	1	1	1	1	1	1	-	
C-4 <sub>quaternário</sub>	-	-	-	-	-	-	-	
C-5 <sub>o,m- substituído</sub>	4.261919	4.270846	4.302949	4.287989	4.274698	4.2797	0.016037	
<b>Carbono</b>	<b>KIE</b>	<b>δKIE<sub>F</sub></b>	<b>R/R<sub>0</sub></b>	<b>δ(R/R<sub>0</sub>)</b>	<b>δKIE<sub>R</sub></b>	<b>δKIE</b>	<b>F<sub>conversão</sub></b>	<b>δF</b>
C-1 <sub>β-nitro</sub>	<b>1.022046</b>	-0.00121	1.0488	0.006253	0.002456	<b>0.0027</b>	0.89	0.015
C-2 <sub>α-nitro</sub>	<b>1.015265</b>	-0.00087	1.0337	0.006393	0.002622	<b>0.0028</b>		
C-3 <sub>p- substituído</sub>	<b>1</b>	-	1.0000	-	-	-		
C-4 <sub>quaternário</sub>	-	-	-	-	-	-		
C-5 <sub>o,m- substituído</sub>	<b>1.014287</b>	-0.00082	1.0316	0.004465	0.001843	<b>0.0020</b>		

### 3. IRC (intrinsic reaction coordinate)

#### Parte 1:

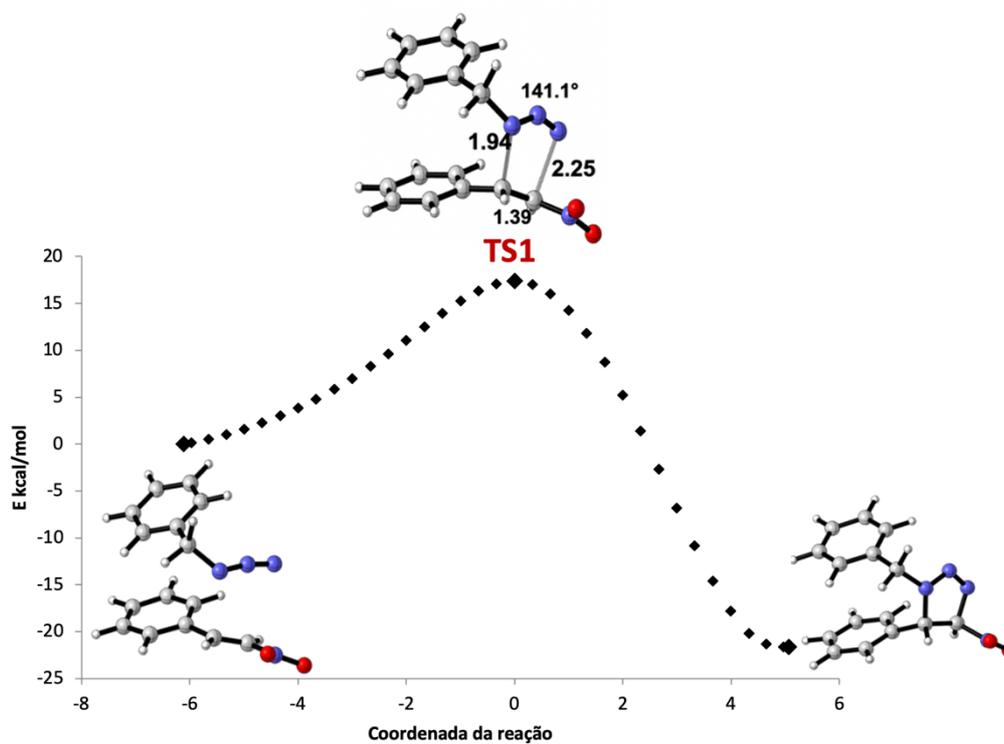


Figura 64. IRC do TS1 para BnN3.

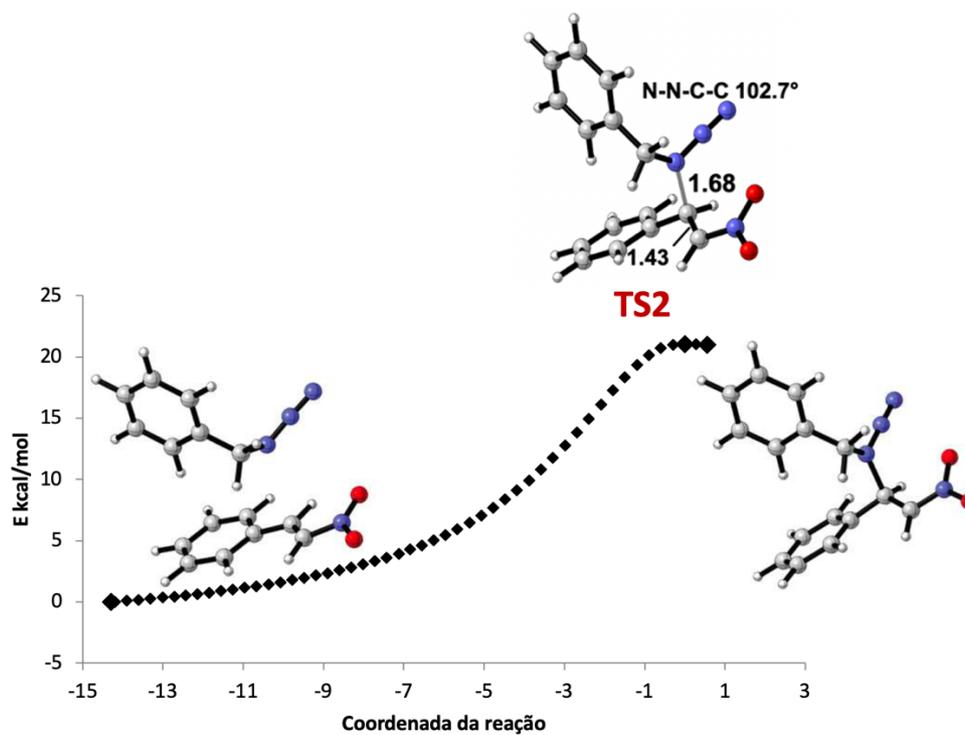


Figura 65. IRC do TS2 para BnN3.

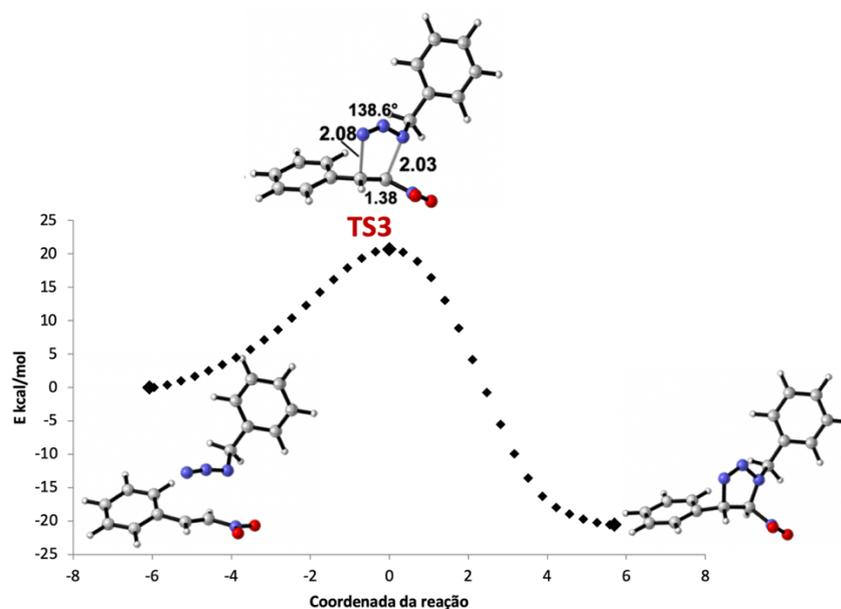


Figura 66. IRC do TS3 para BnN<sub>3</sub>.

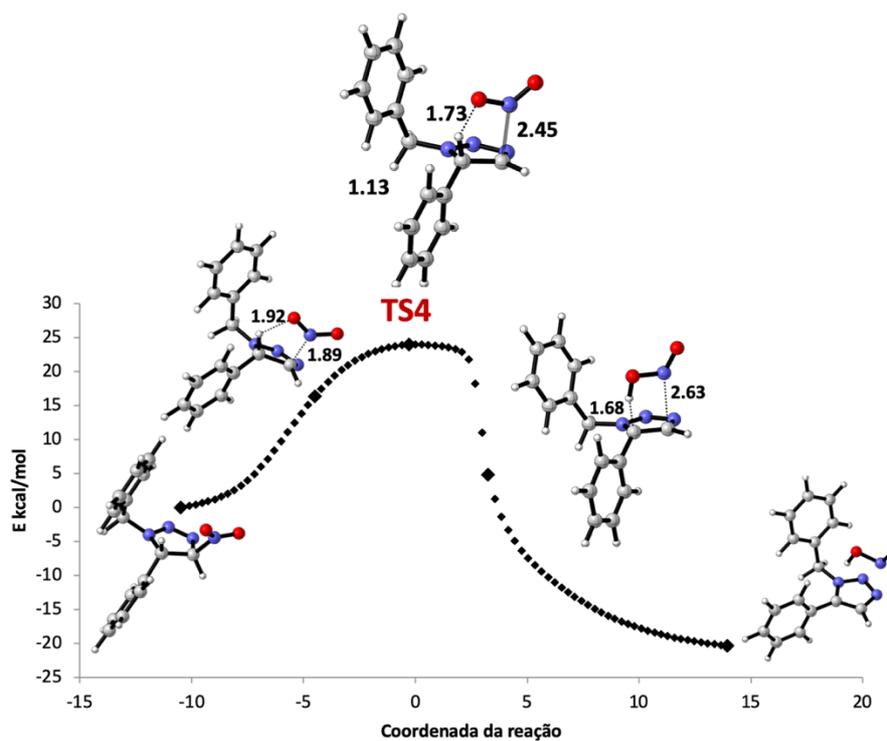


Figura 67. IRC do TS4 para BnN<sub>3</sub>.

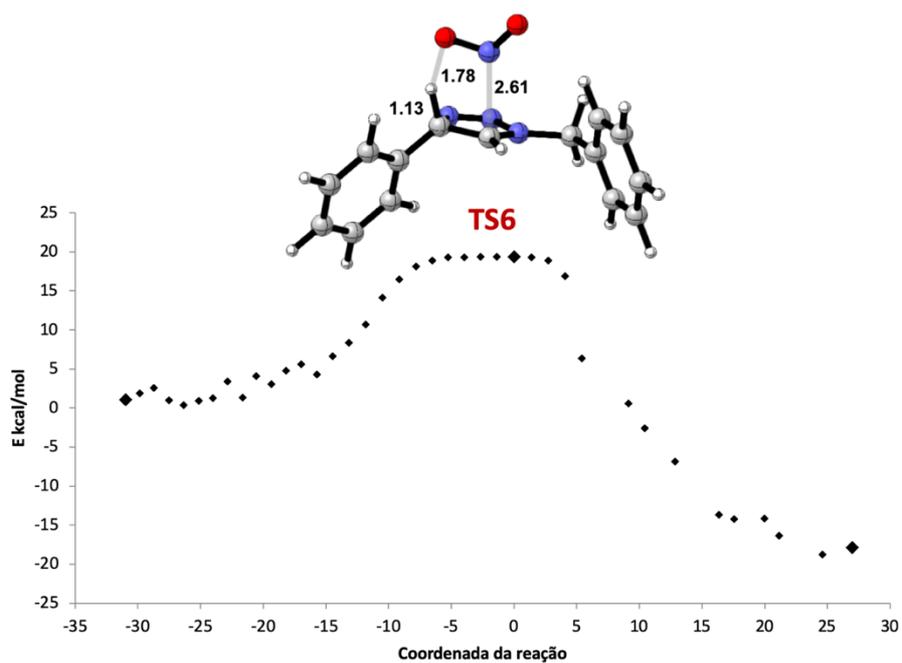


Figura 68. IRC do TS6 para  $\text{BnN}_3$ .

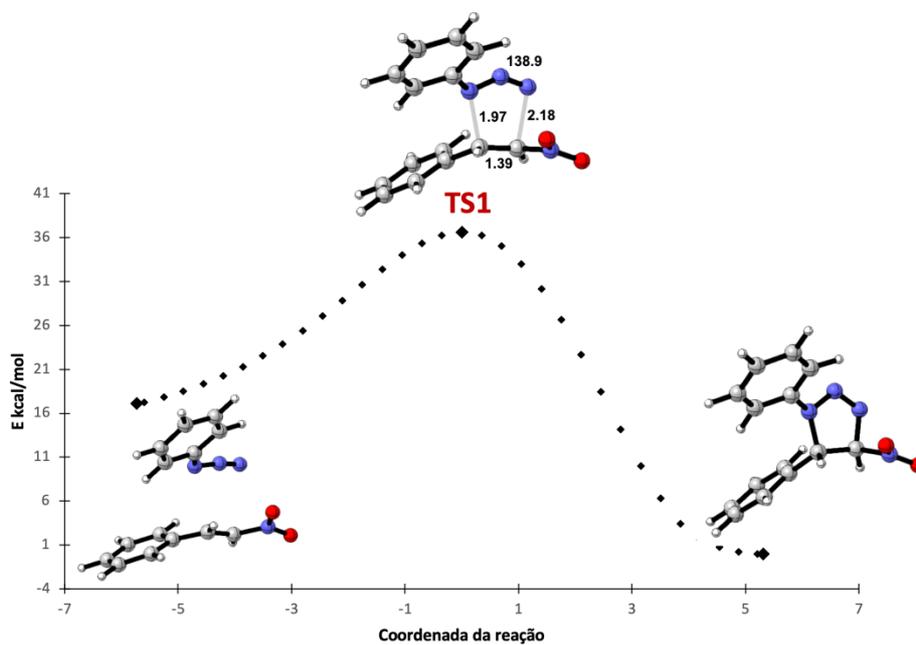


Figura 69. IRC do TS1 para  $\text{PhN}_3$ .

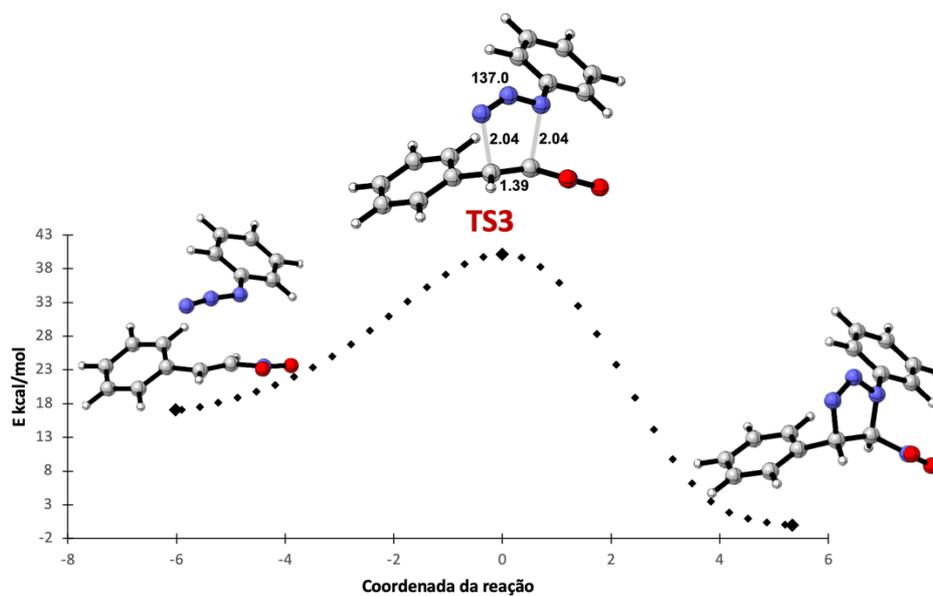


Figura 70. IRC do TS3 para PhN<sub>3</sub>.

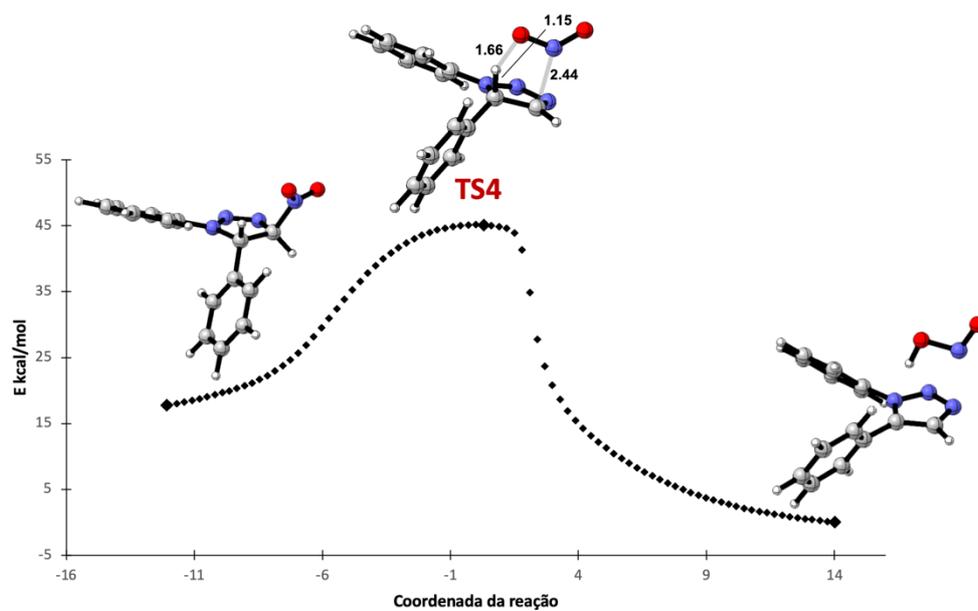


Figura 71. IRC do TS4 para PhN<sub>3</sub>.

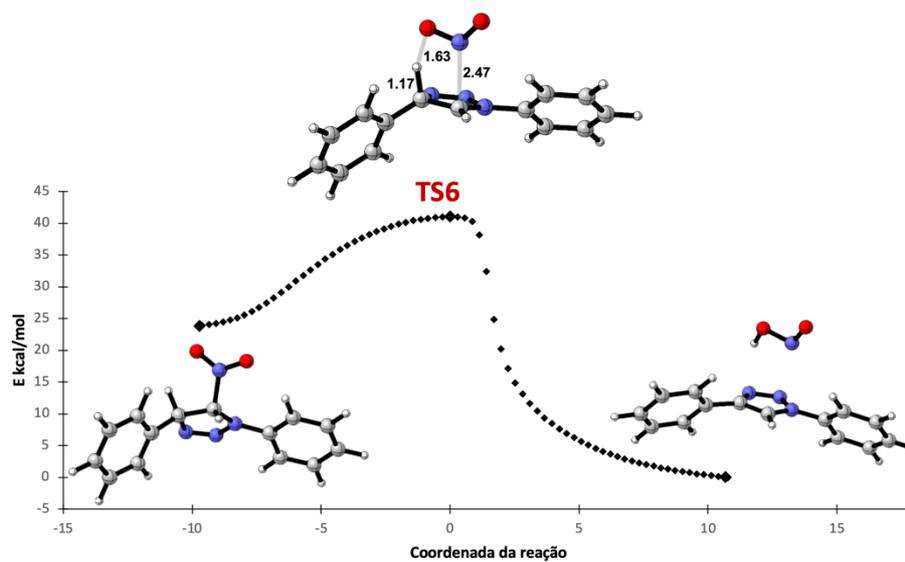


Figura 72. IRC do TS6 para  $\text{PhN}_3$ .

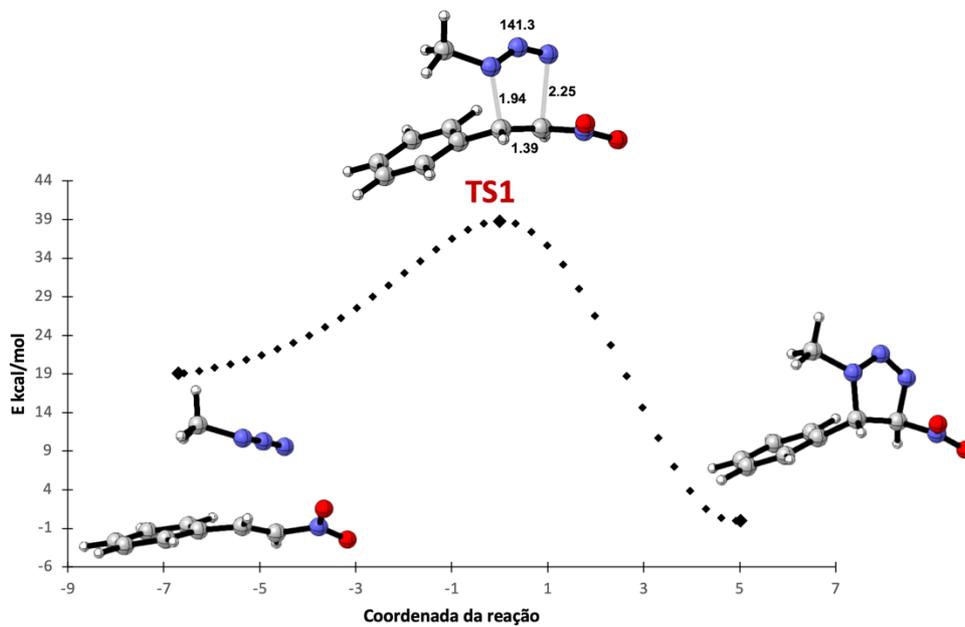


Figura 73. IRC do TS1 para  $\text{MeN}_3$ .

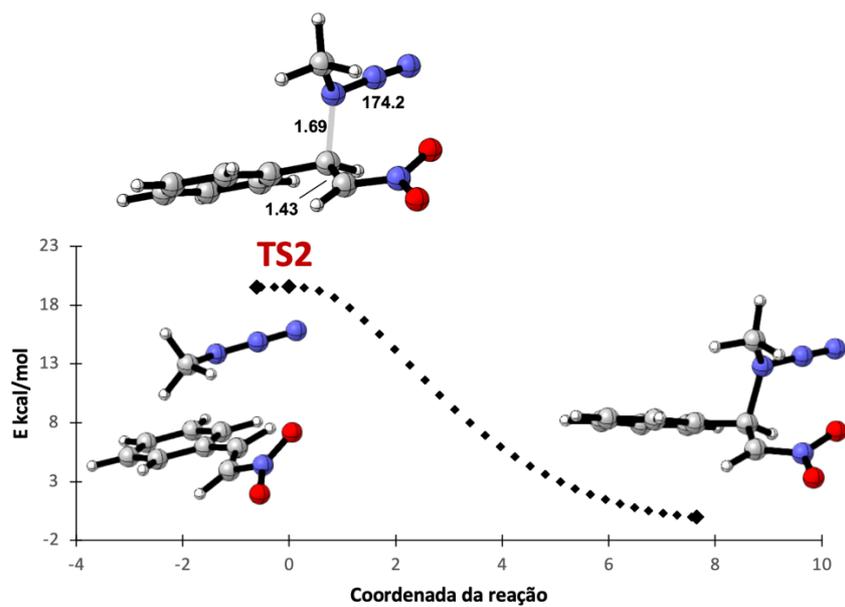


Figura 74. IRC do TS2 para  $\text{MeN}_3$ .

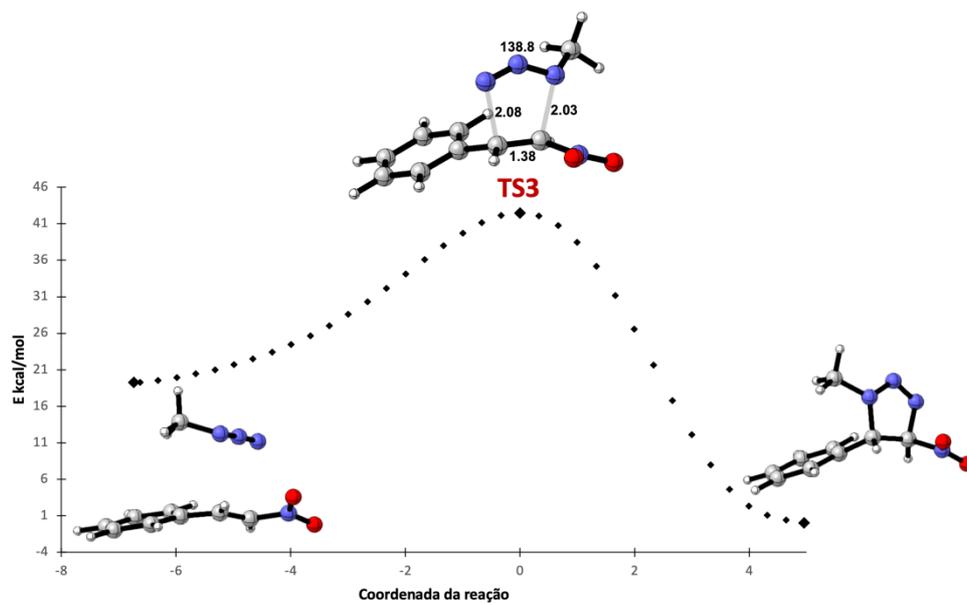


Figura 75. IRC do TS3 para  $\text{MeN}_3$ .

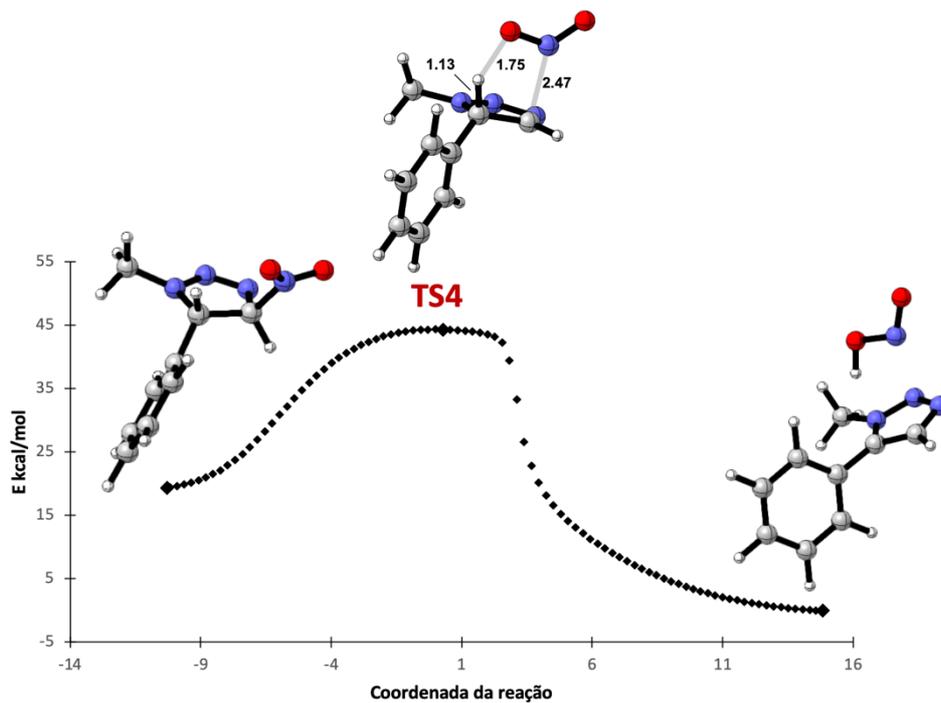


Figura 76. IRC do TS4 para MeN<sub>3</sub>.

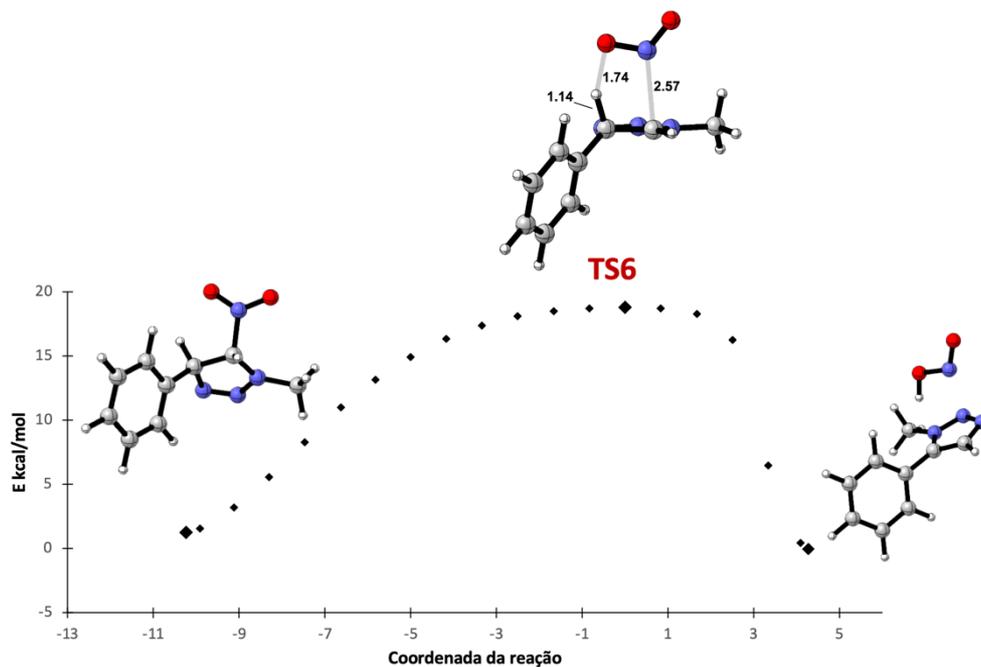


Figura 77. IRC do TS6 para MeN<sub>3</sub>.

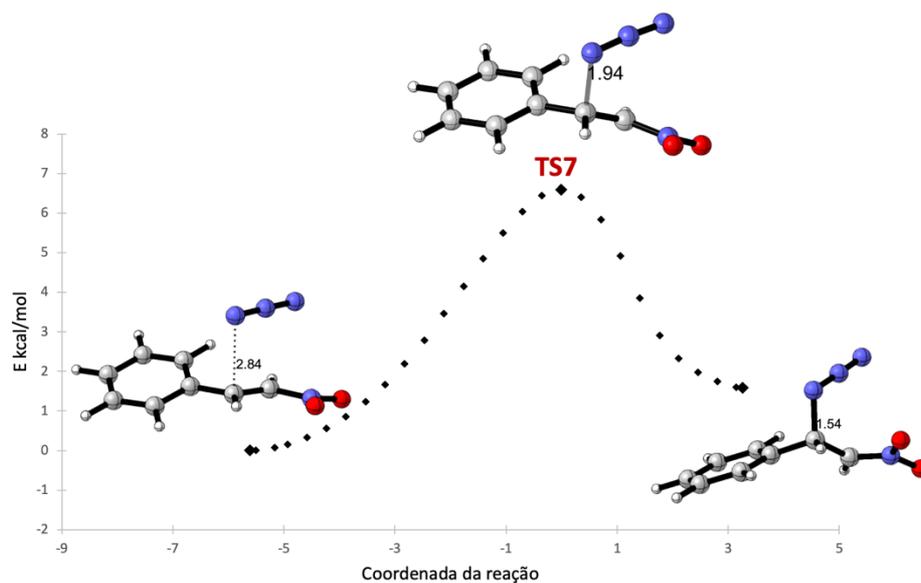


Figura 78. IRC do TS7 para o uso de nitroestireno 1.

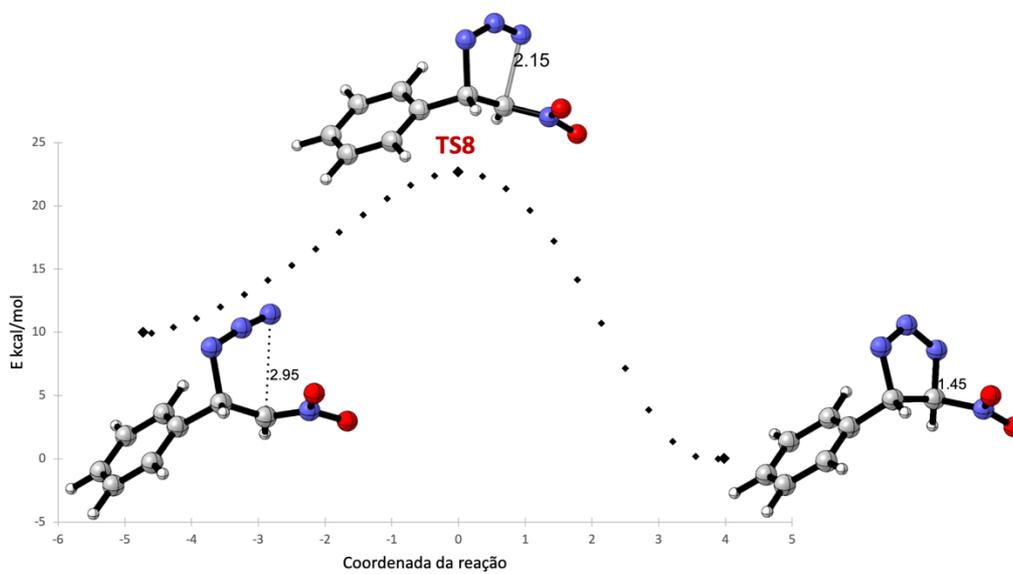


Figura 79. IRC do TS8 para o uso de nitroestireno 1.

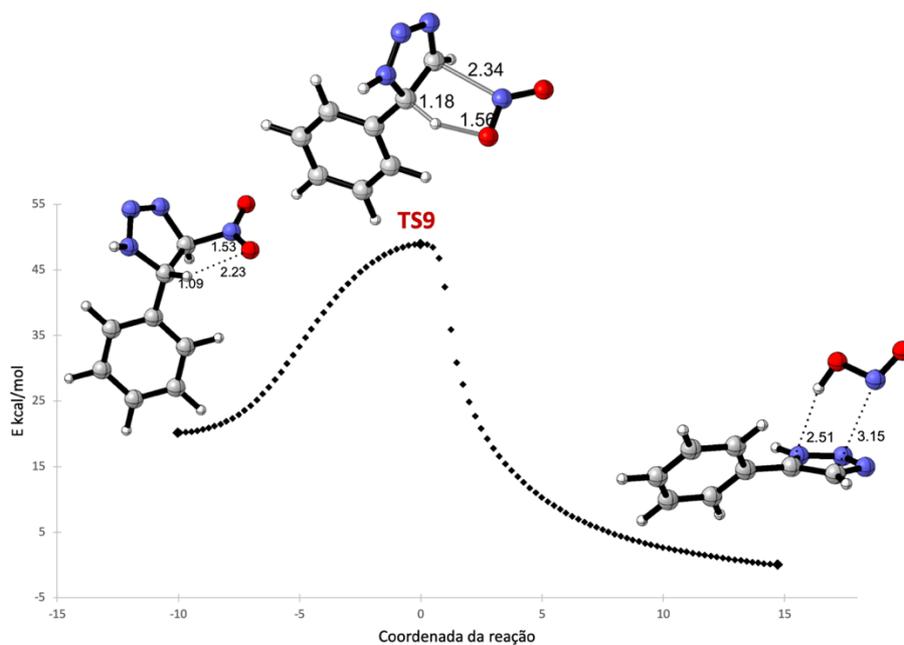


Figura 80. IRC do TS9 para o uso de nitroestireno 1.

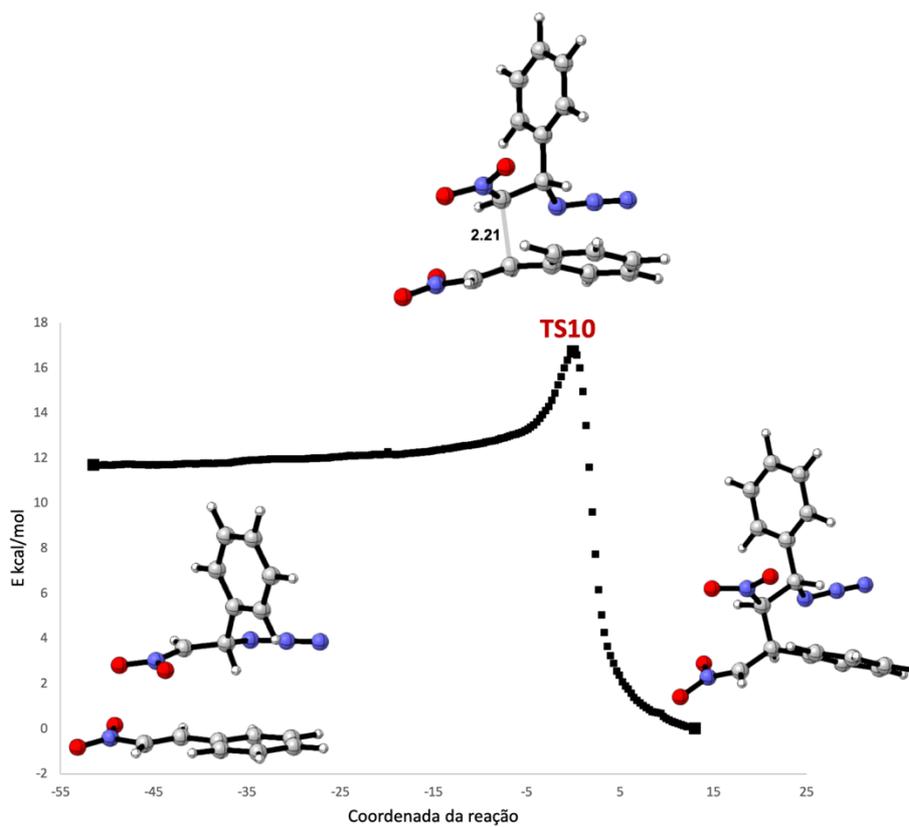


Figura 81. IRC do TS10 para o uso de nitroestireno 1.

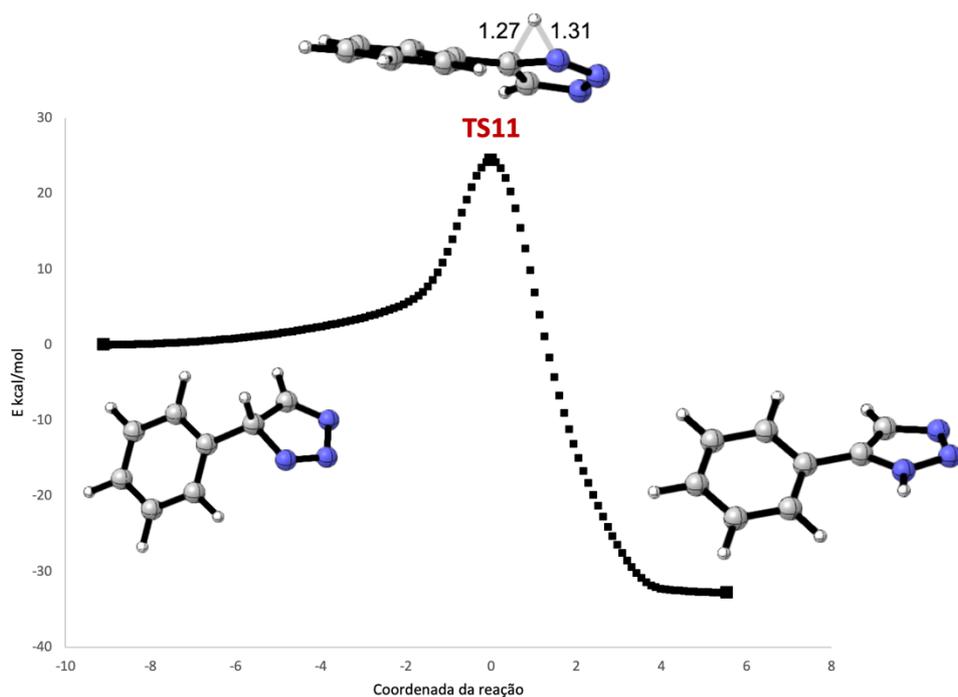


Figura 82. IRC do TS11 para o uso de nitroestireno 1.

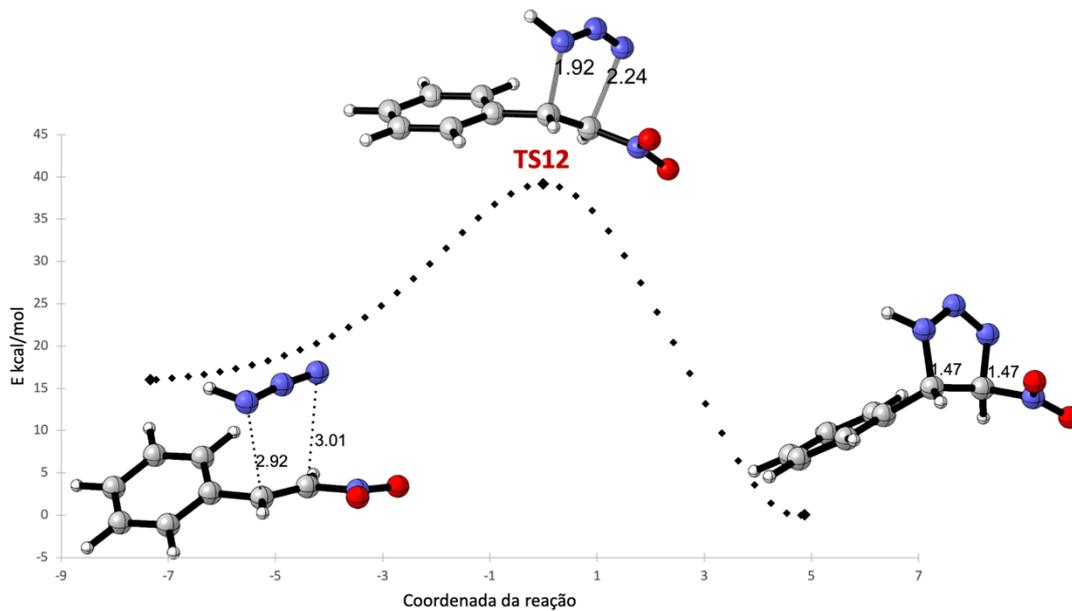


Figura 83. IRC do TS-12 para o uso de nitroestireno 1.

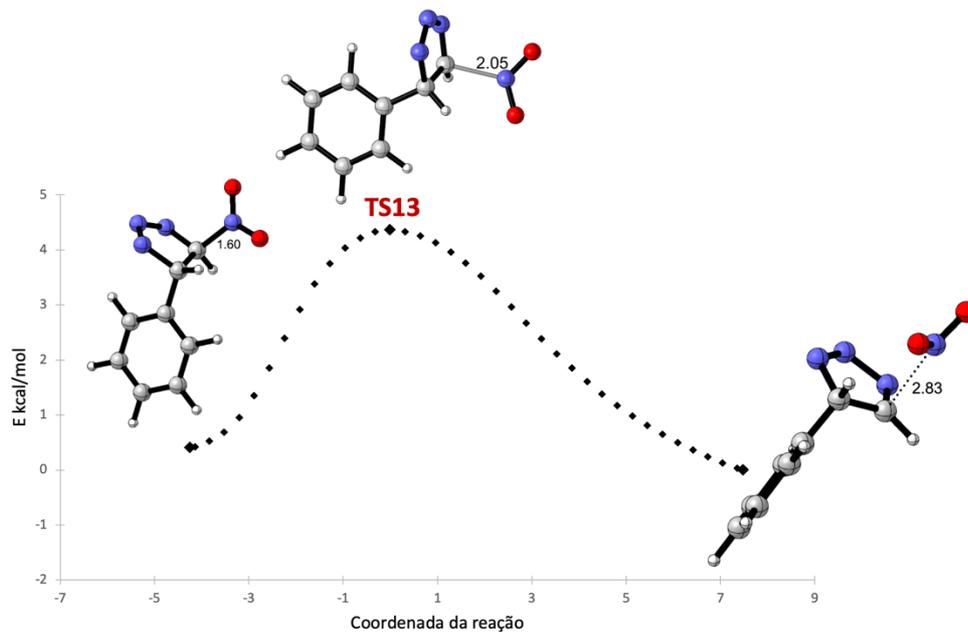


Figura 84. IRC do TS-13 para o uso de nitroestireno 1.

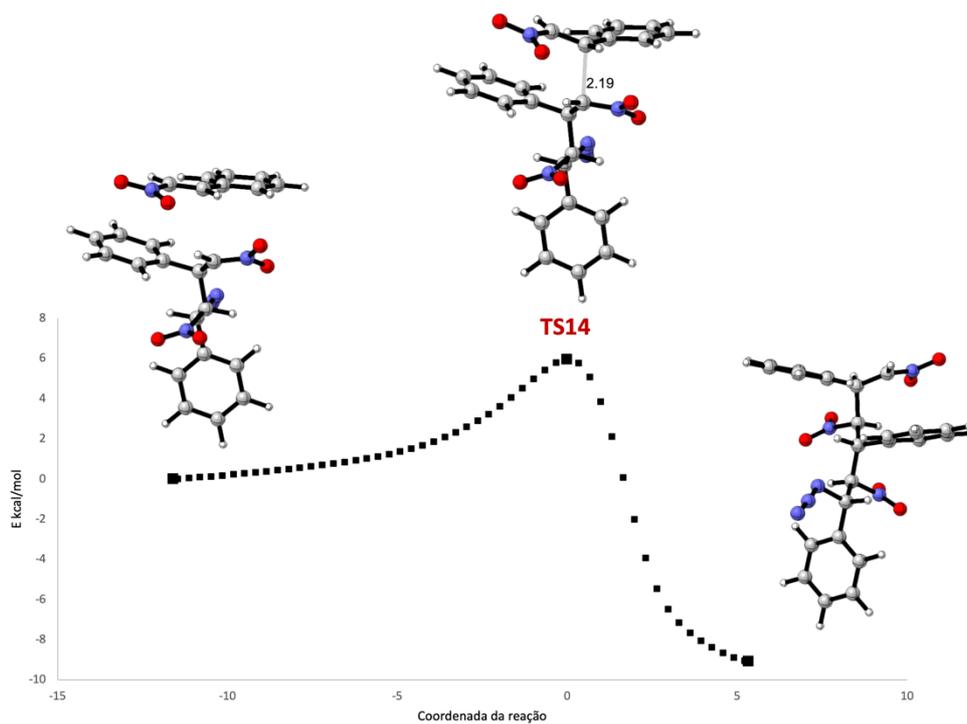


Figura 85. IRC do TS-14 para o uso de nitroestireno 1.

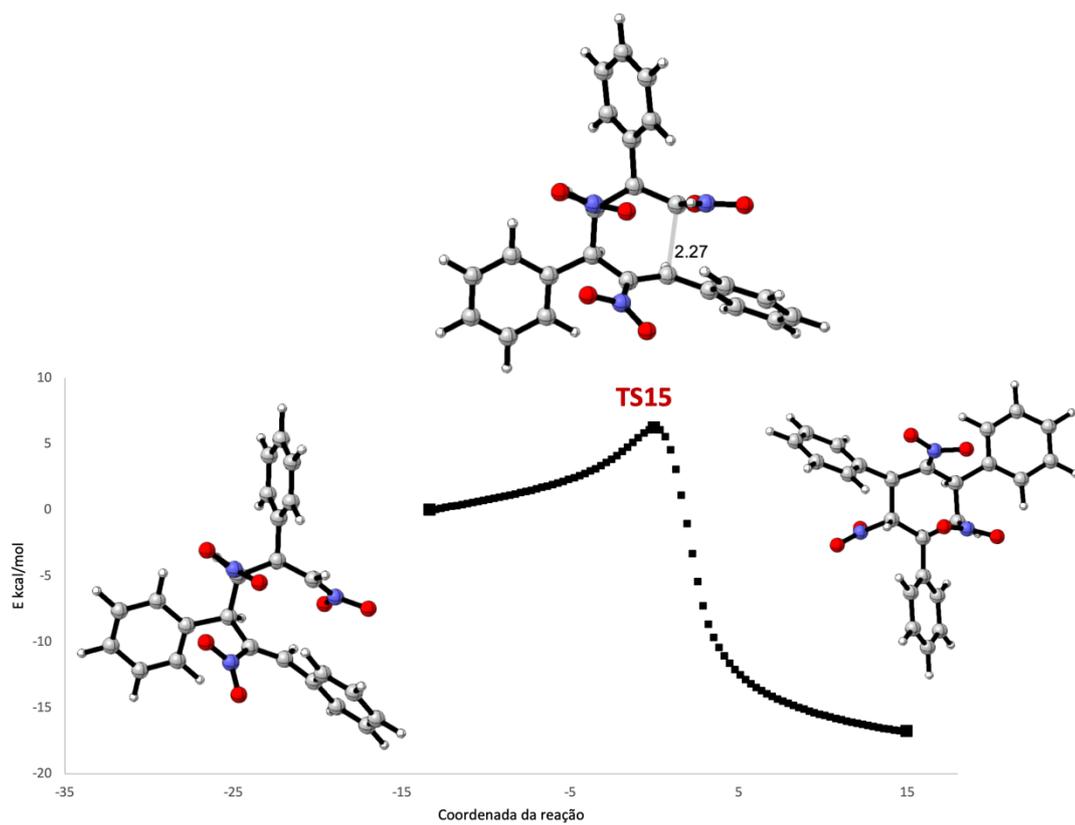


Figura 86. IRC do TS-15 para o uso de nitroestireno 1.

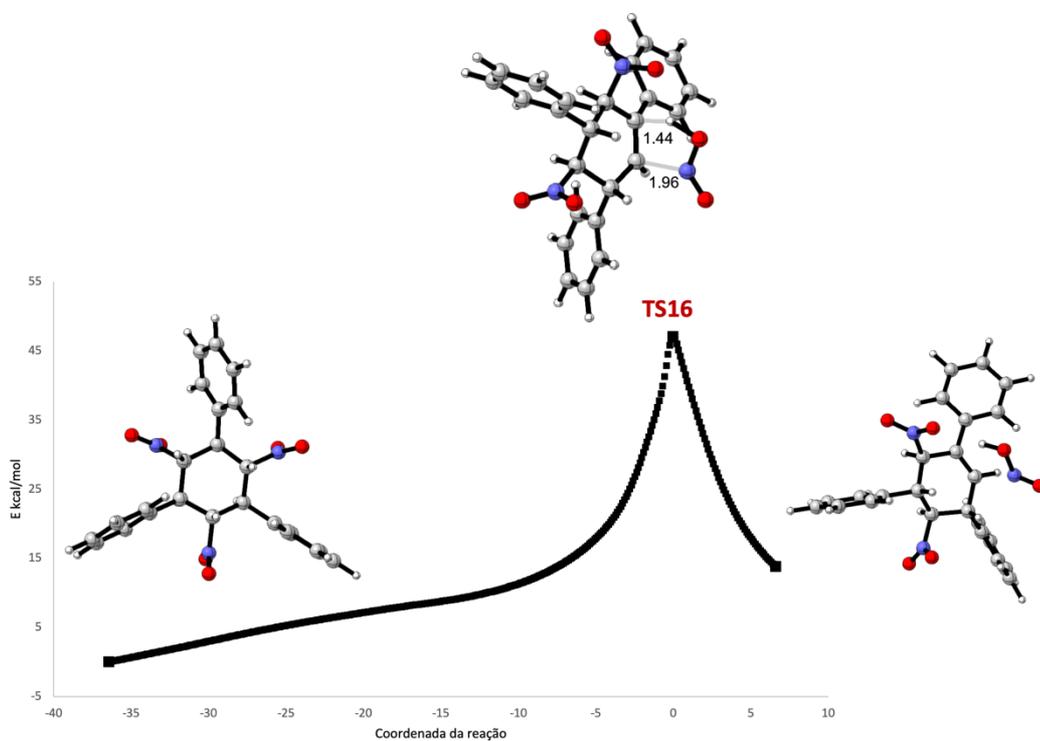


Figura 87. IRC do TS-16 para o uso de nitroestireno 1.

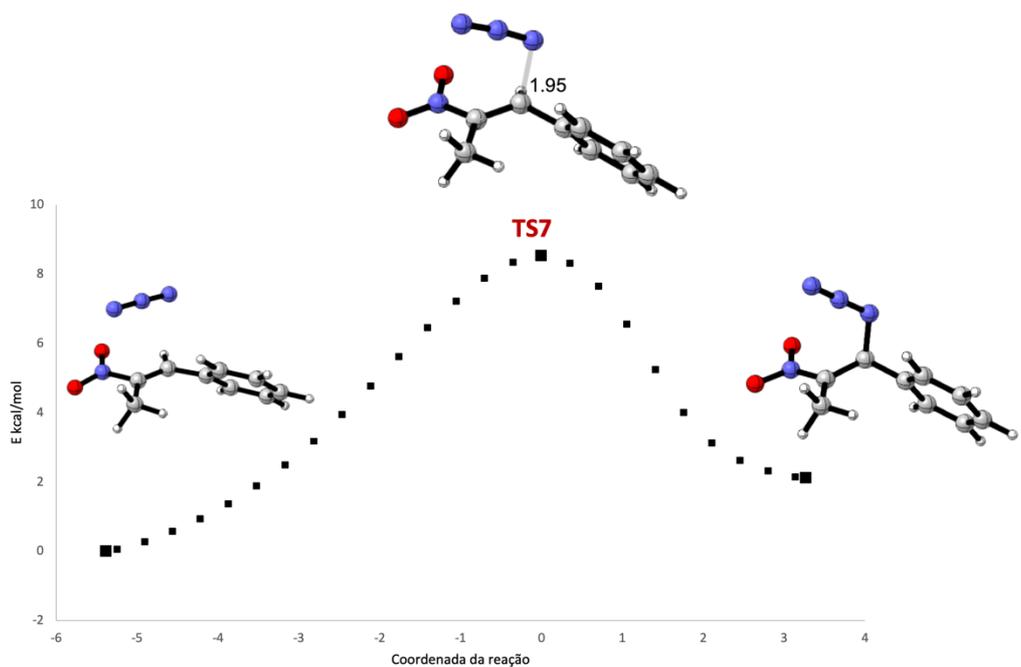


Figura 88. IRC do TS-7 para o uso do Me-Ph-nitro-olefina 15.

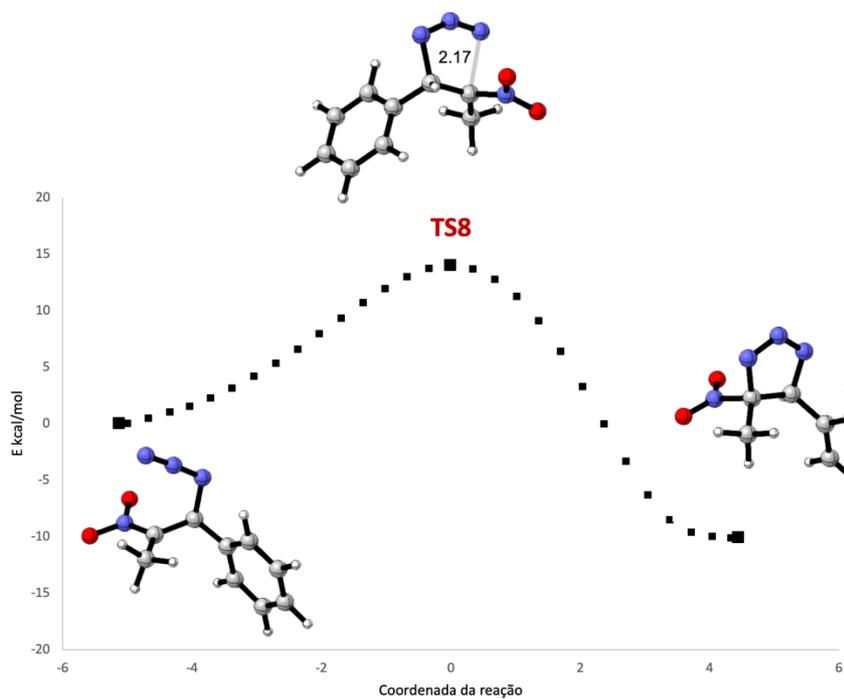


Figura 89. IRC do TS-8 para o uso do Me-Ph-nitro-olefina 15.

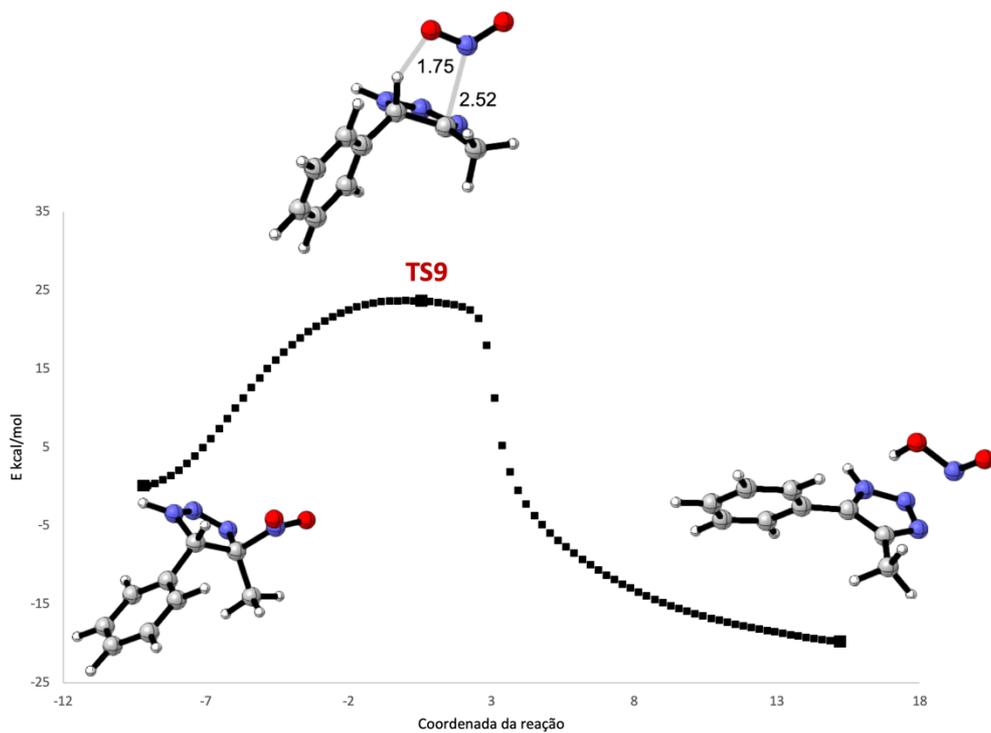


Figura 90. IRC do TS-9 para o uso do Me-Ph-nitro-olefina 15.

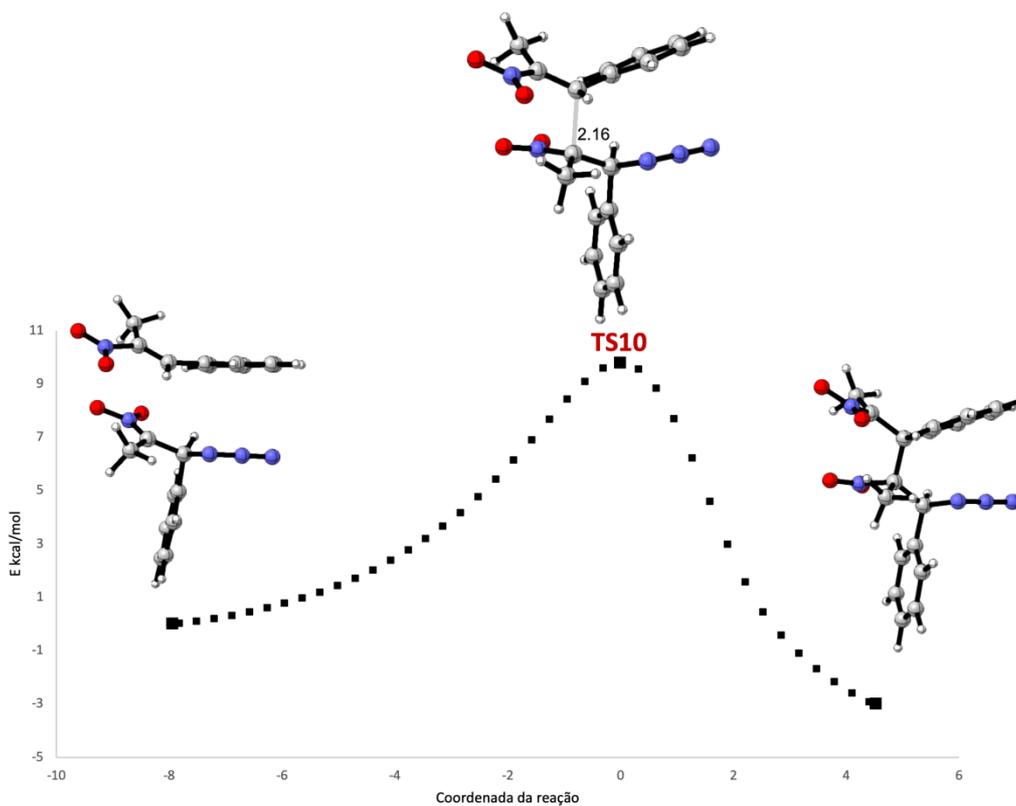


Figura 91. IRC do TS-10 para o uso do Me-Ph-nitro-olefina 15.

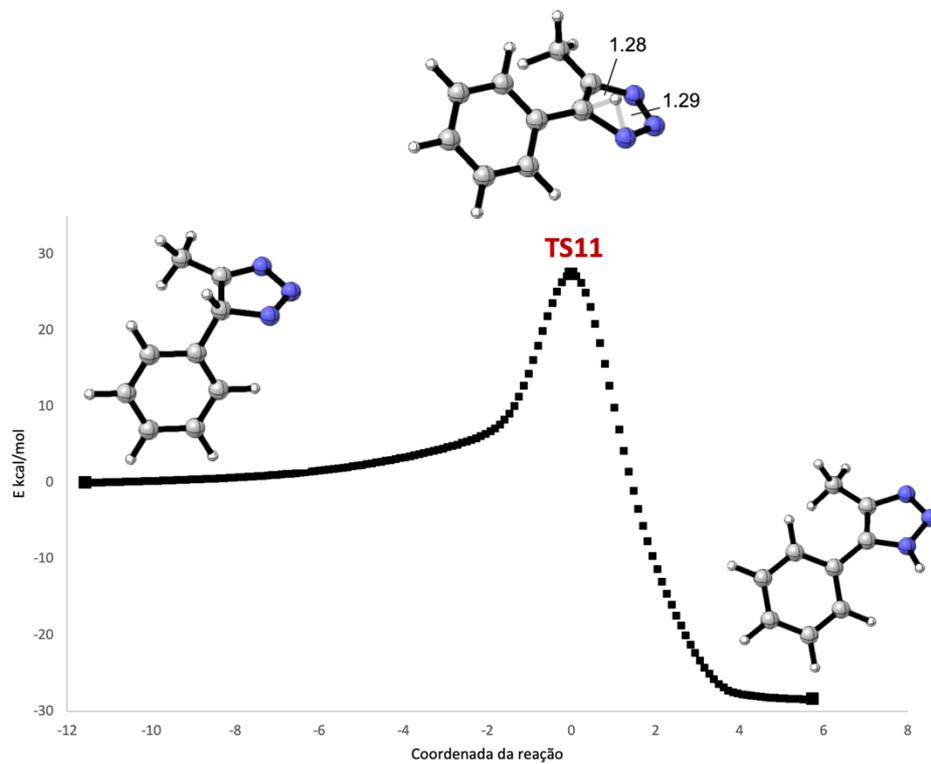


Figura 92. IRC do TS-11 para o uso do Me-Ph-nitro-olefina 15.

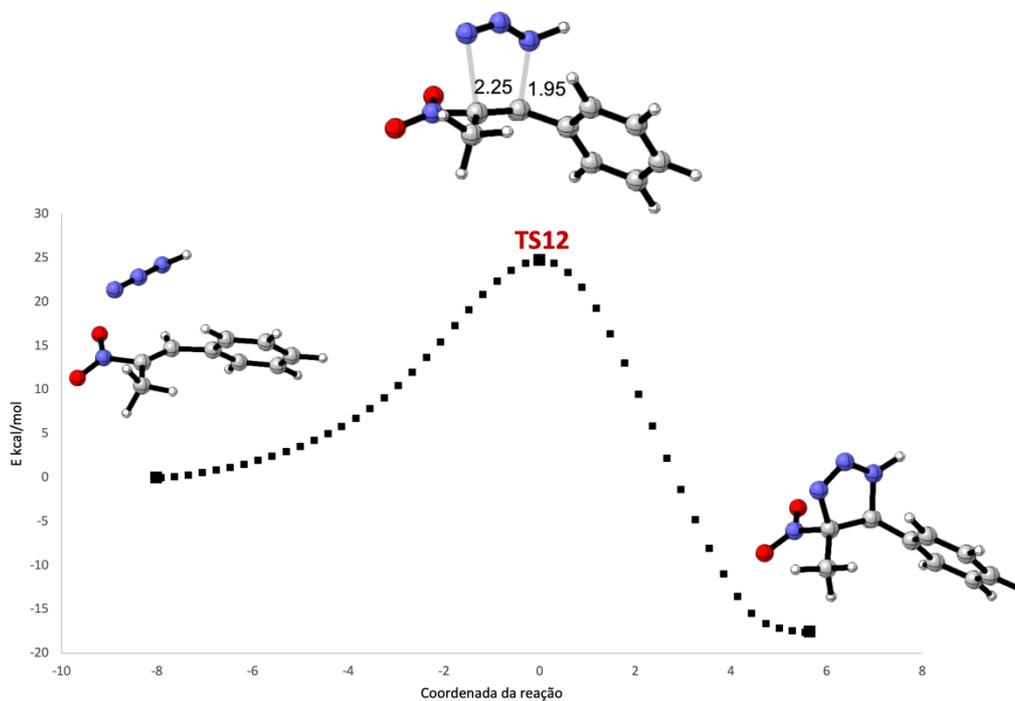


Figura 93. IRC do TS-12 para o uso do Me-Ph-nitro-olefina 15.

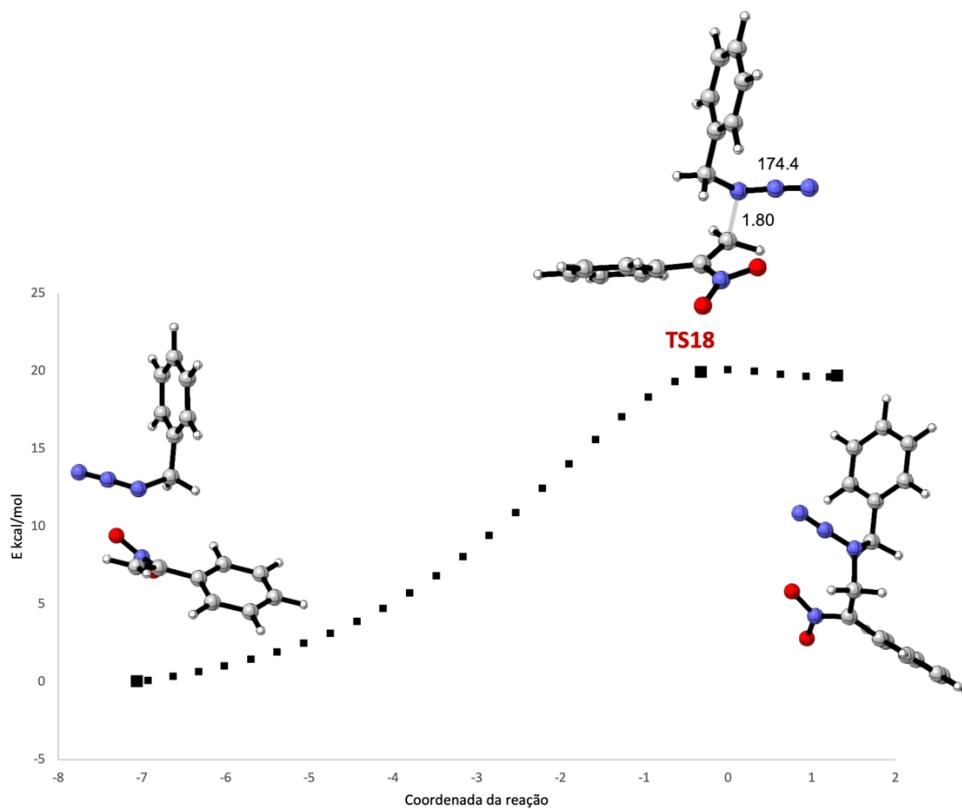


Figura 94. IRC do TS-18 para  $\text{BnN}_3$ .

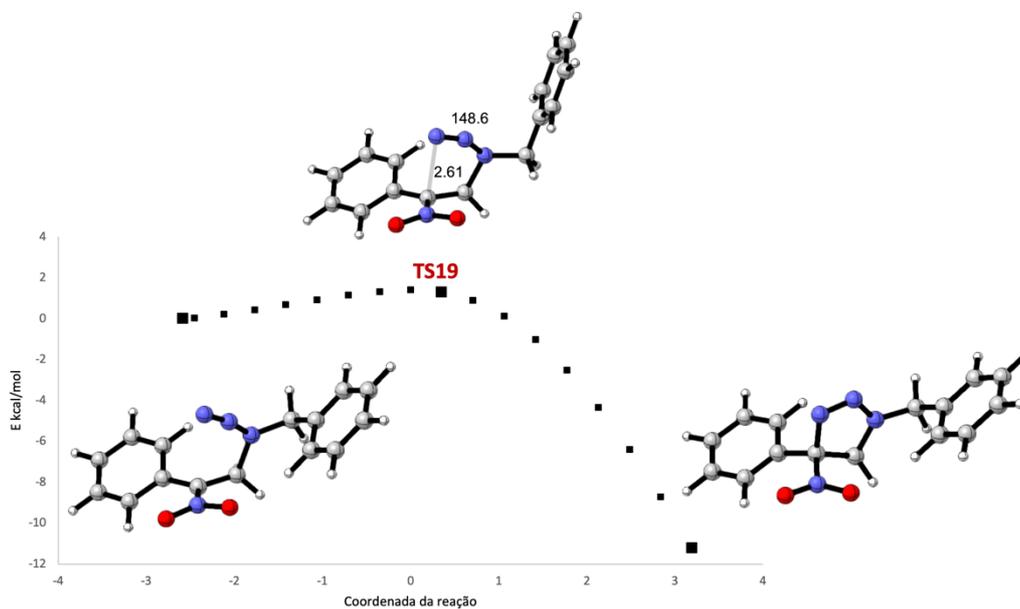


Figura 95. IRC do TS-19 para  $\text{BnN}_3$ .

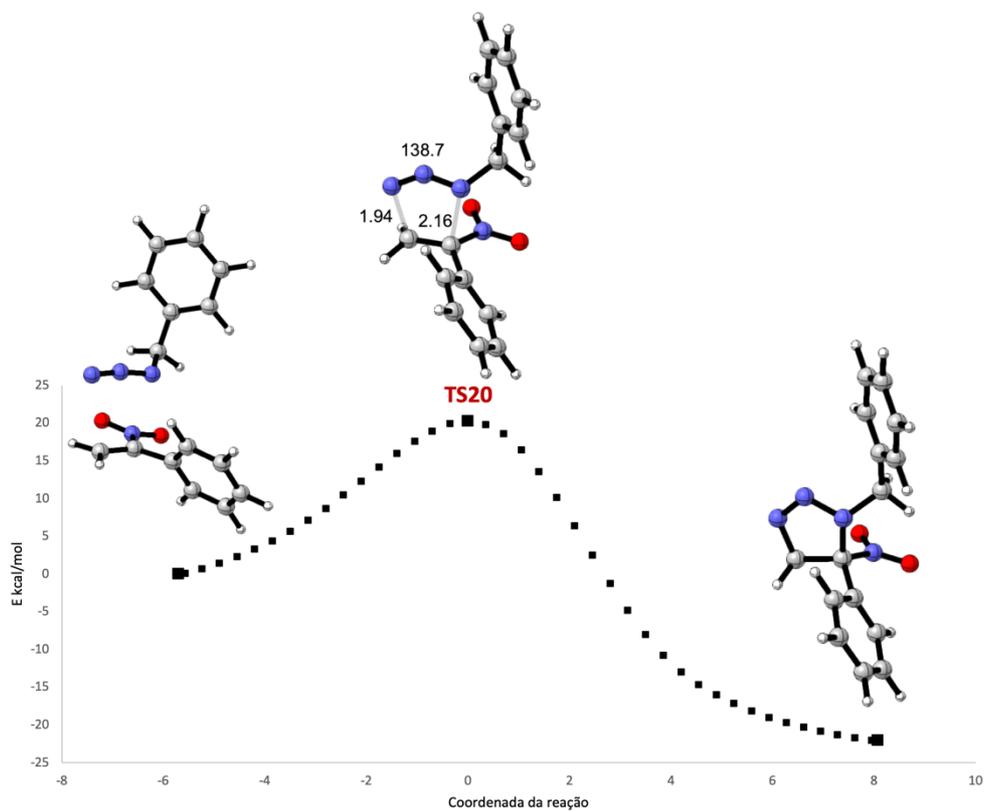


Figura 96. IRC do TS-20 para  $\text{BnN}_3$ .

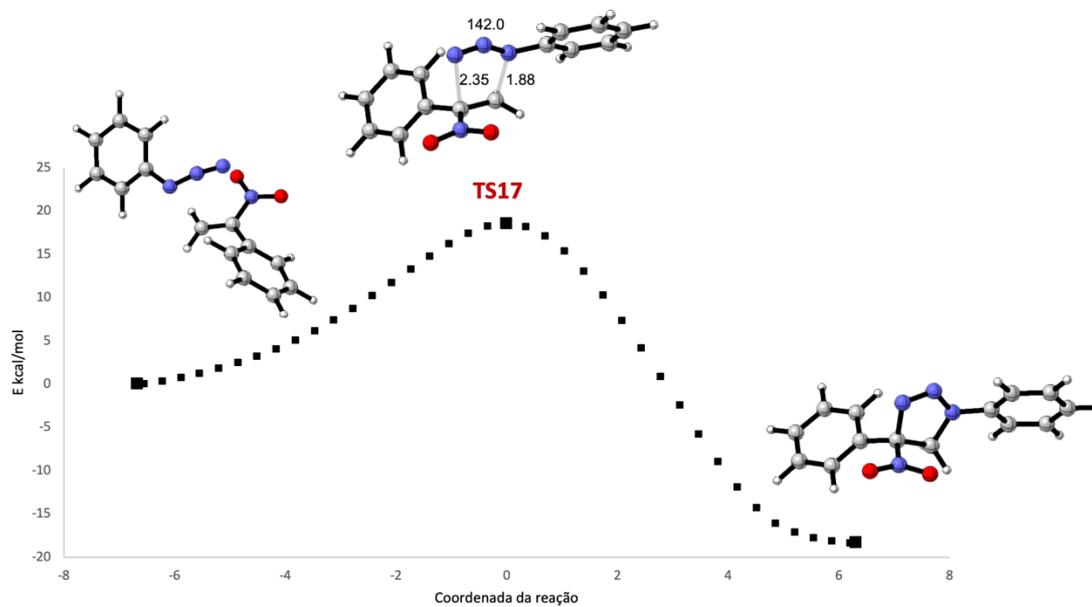


Figura 97. IRC do TS-17 para  $\text{PhN}_3$ .

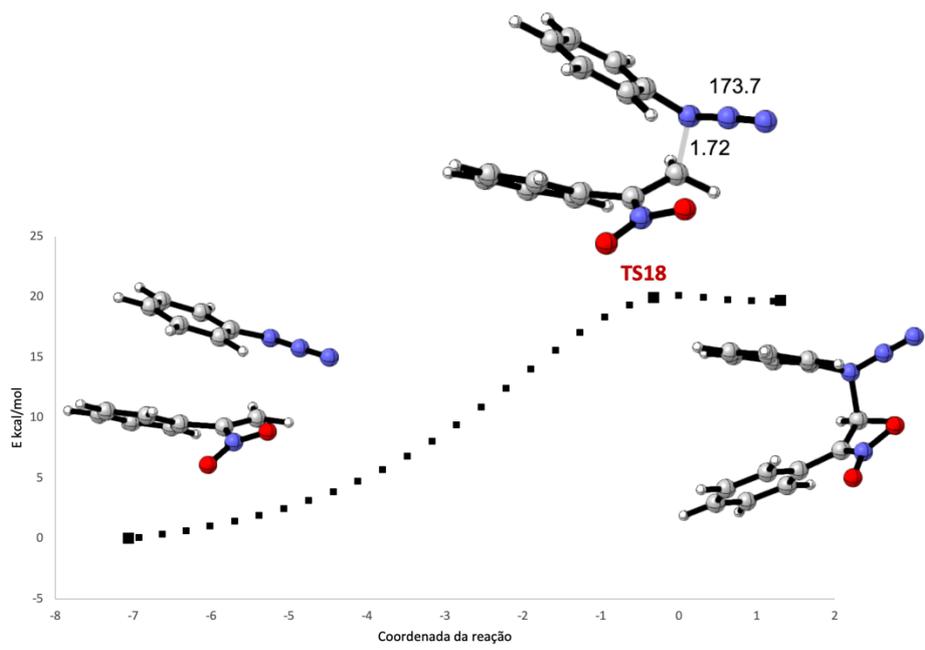


Figura 98. IRC do TS-18 para  $\text{PhN}_3$ .

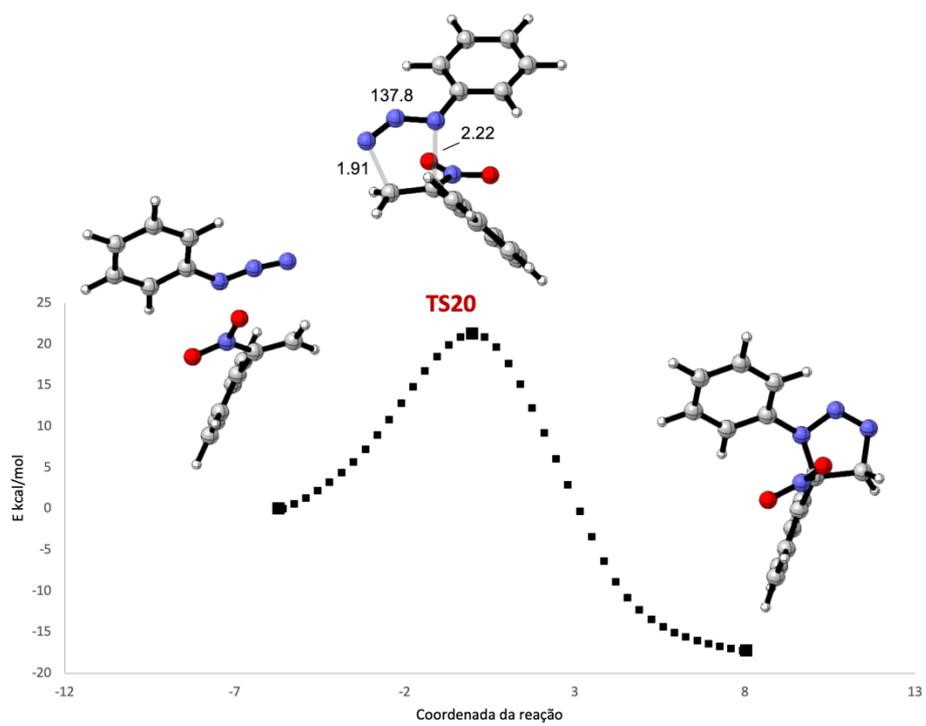


Figura 99. IRC do TS-20 para  $\text{PhN}_3$ .

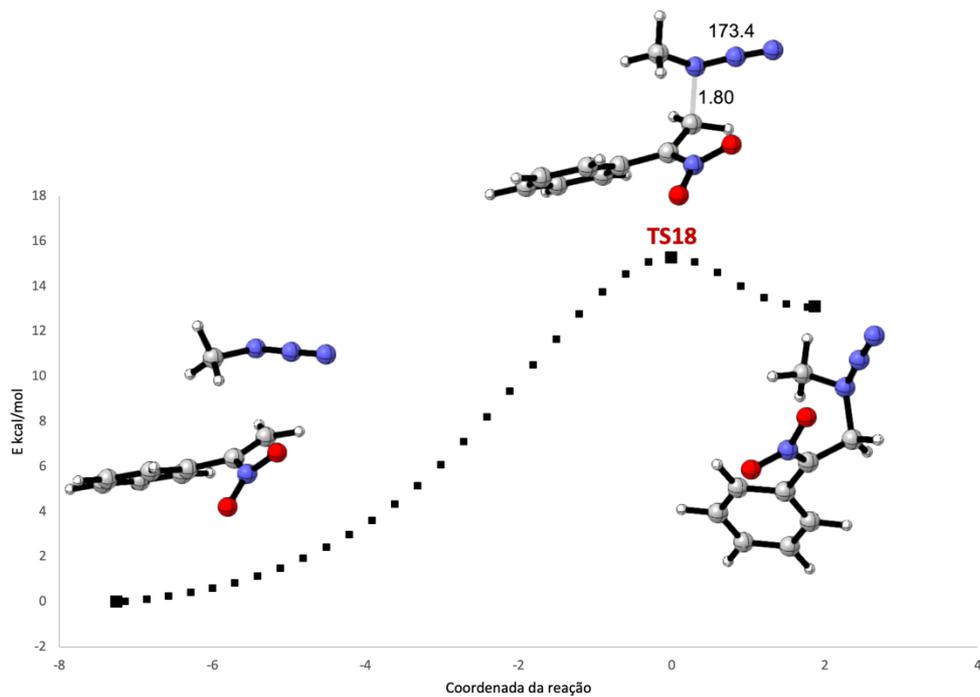


Figura 100. IRC do TS-18 para MeN<sub>3</sub>.

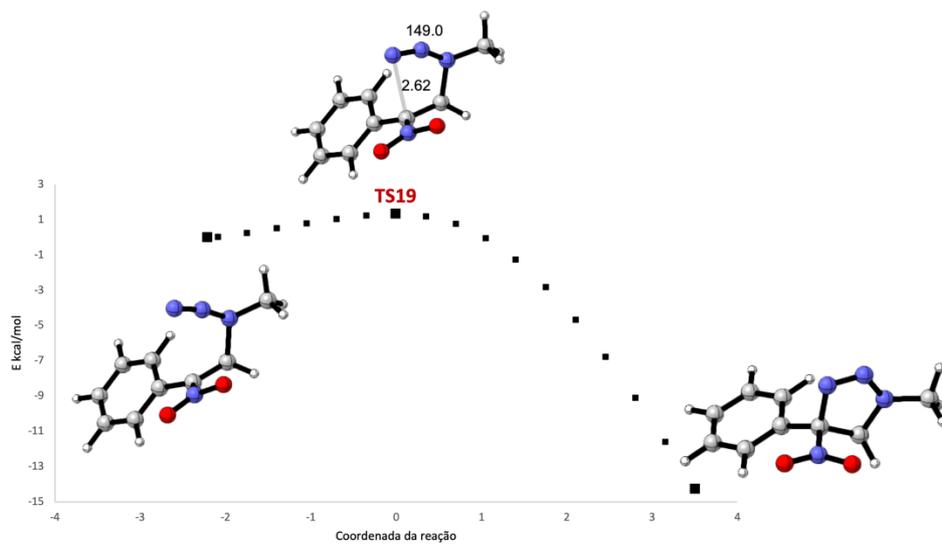


Figura 101. IRC do TS-19 para MeN<sub>3</sub>.

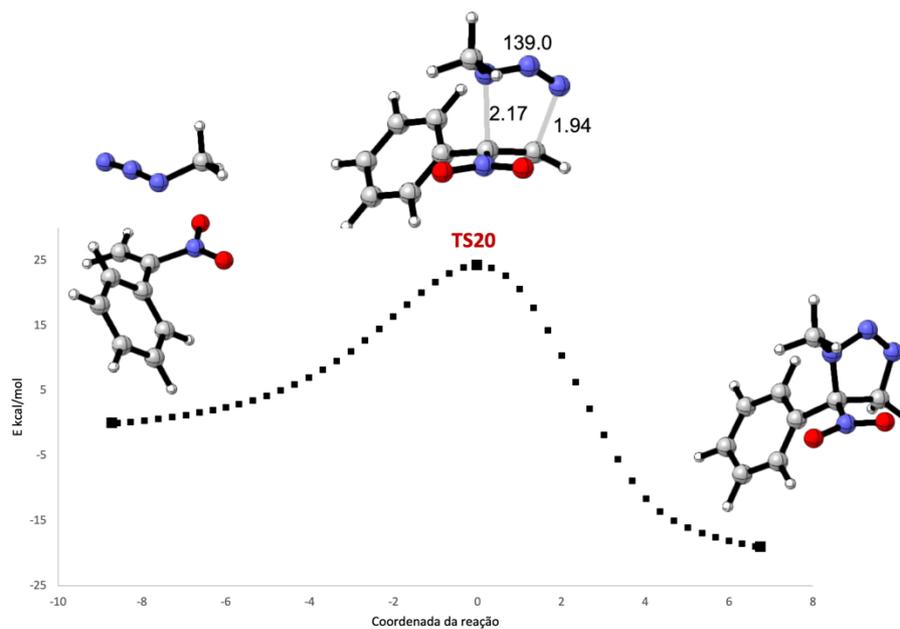


Figura 102. IRC do TS-20 para  $\text{MeN}_3$ .

## PARTE 2

### Reação 1

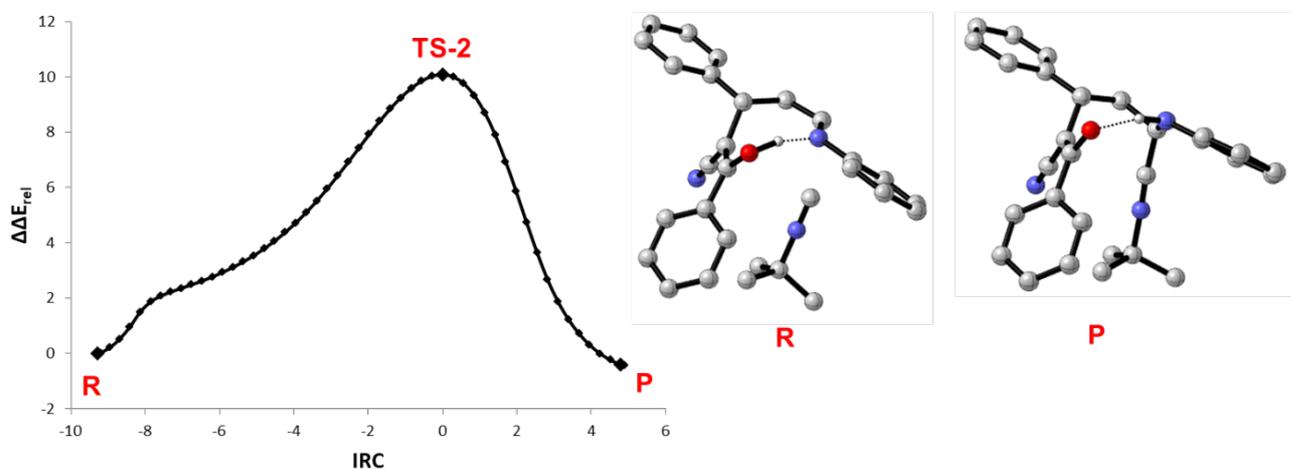


Figura 103. IRC para TS-2 at M062X/def2-tzvp/IEF-PCM.

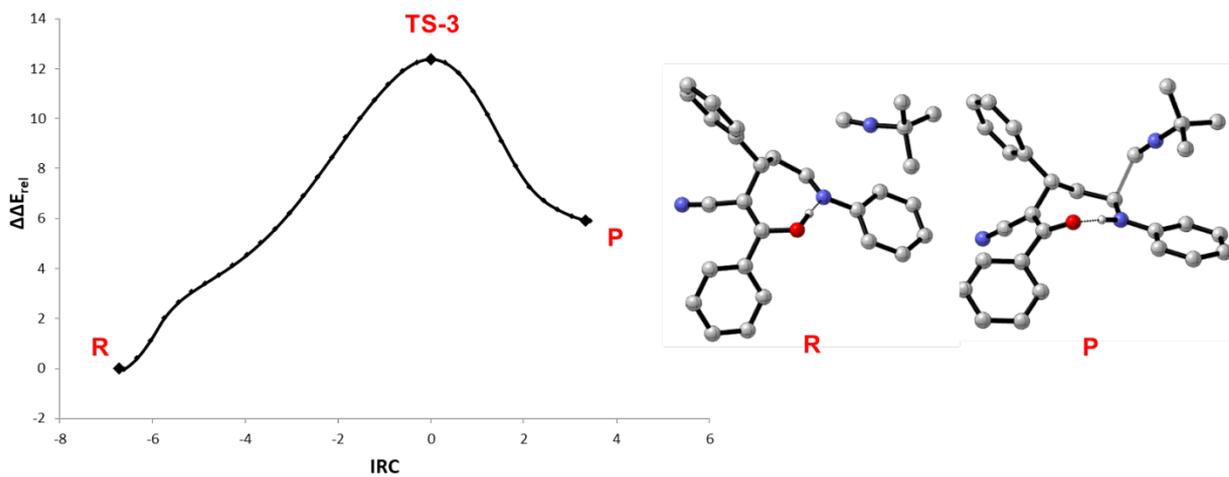


Figura 104. IRC para TS-3 at M062X/def2-tzvp/IEF-PCM.

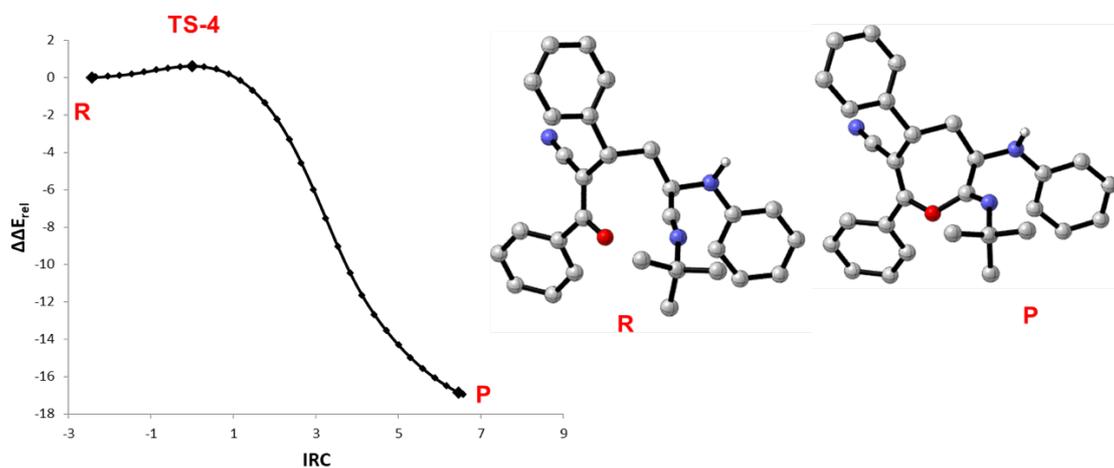


Figura 105. IRC para TS-4 at M062X/def2-tzvp/IEF-PCM.

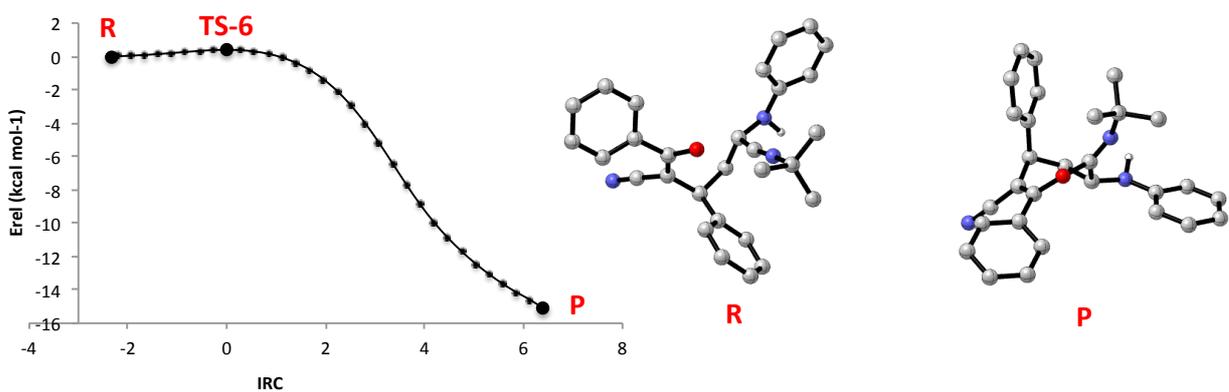


Figura 106. IRC para TS-6 at M062X/def2-tzvp/IEF-PCM.

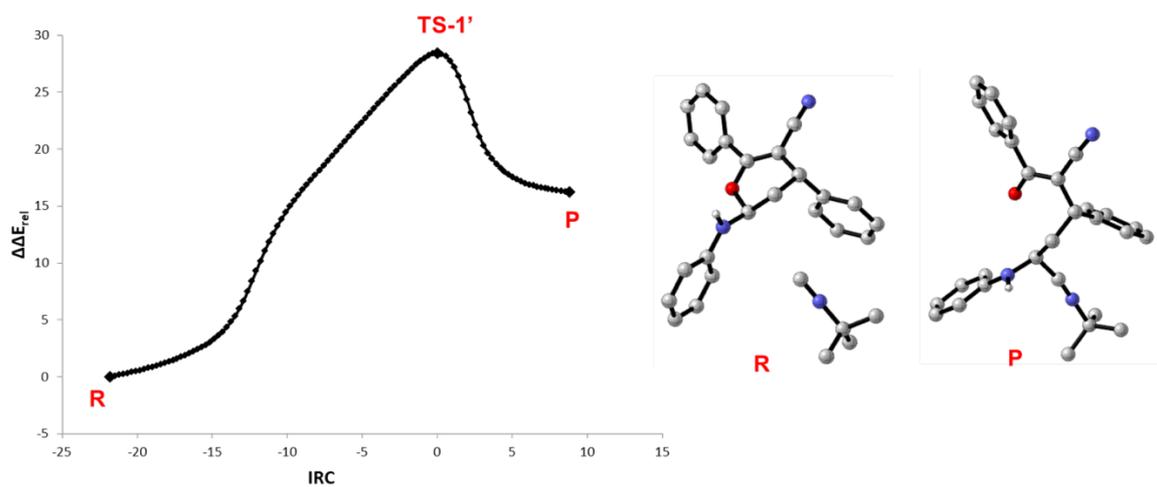


Figura 107. IRC para TS-1 at B3LYP/def2-svp/IEF-PCM.

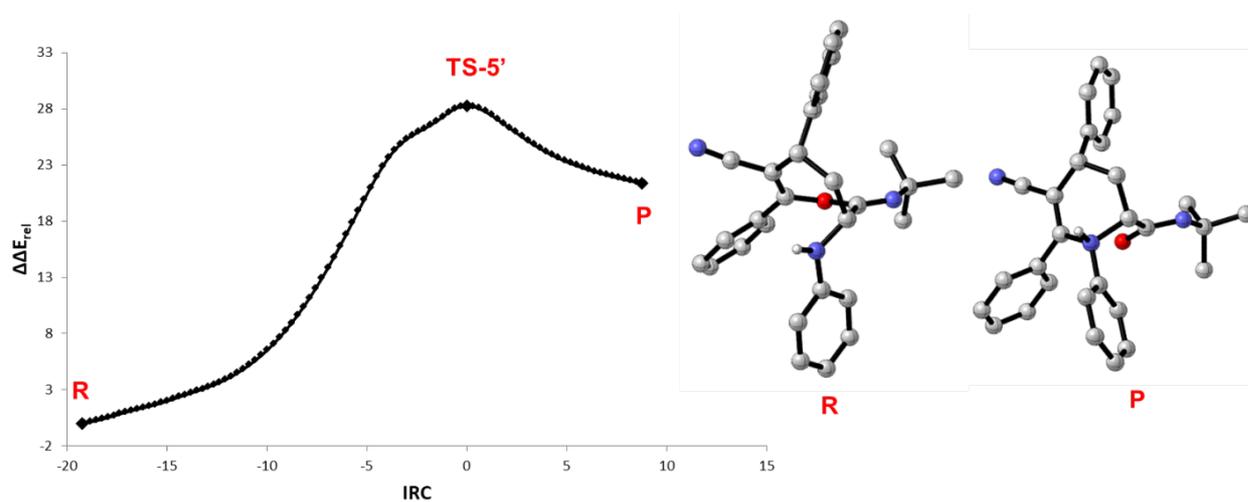


Figura 108. IRC para TS-5 at B3LYP/def2-svp/IEF-PCM.

*Reação 2*

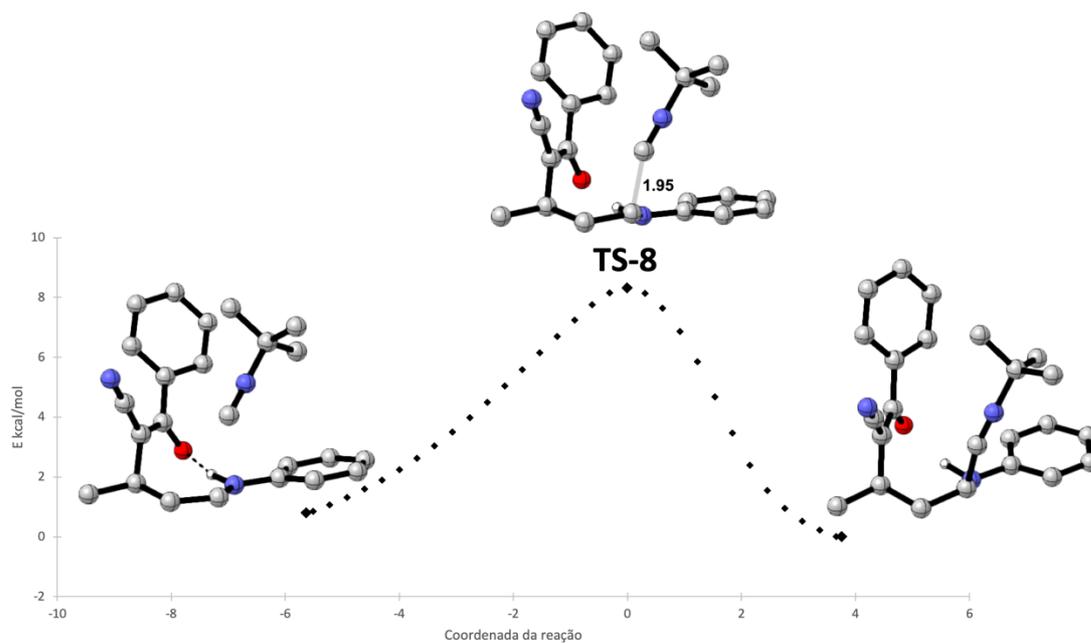


Figura 109. IRC do TS-8.

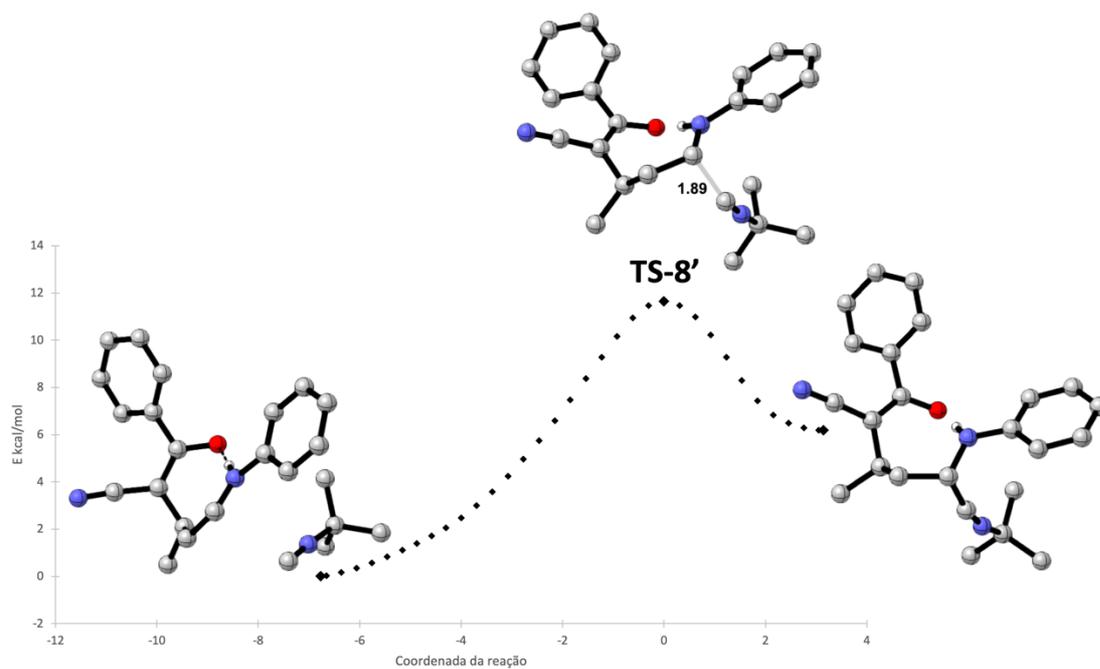


Figura 110. IRC do TS-8'.

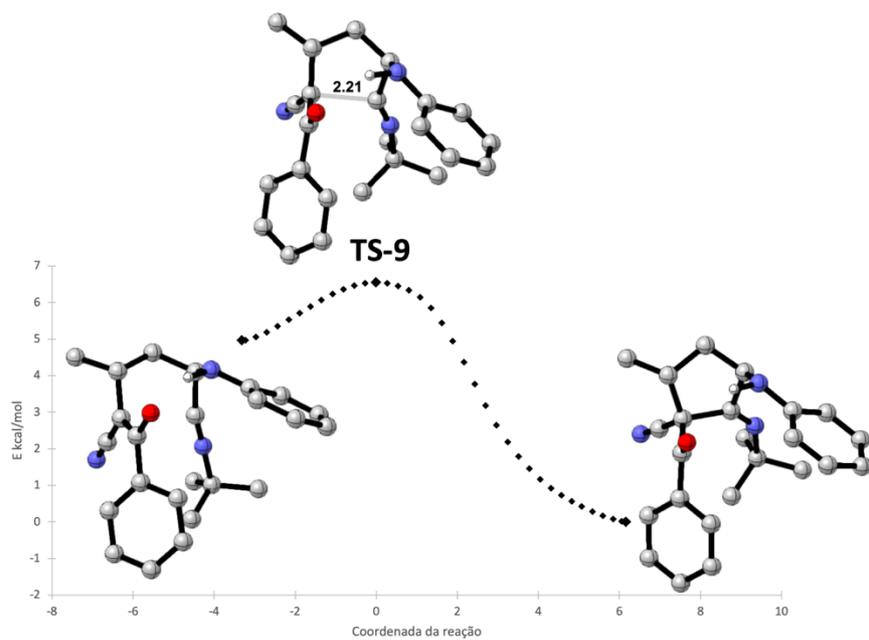


Figura 111. IRC do TS-9.

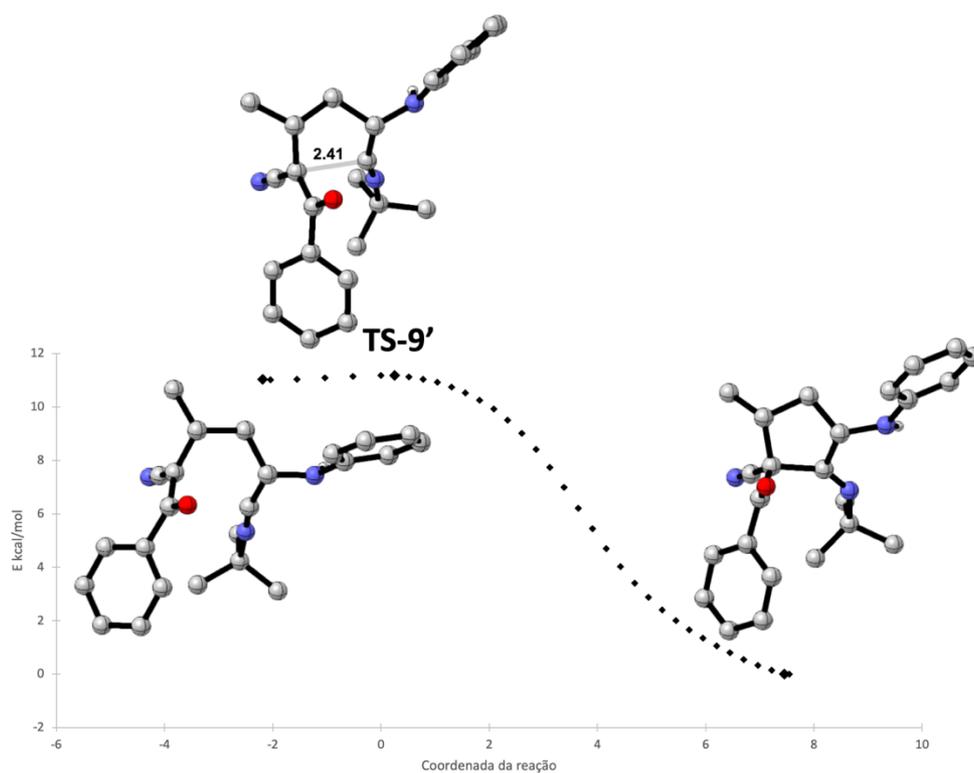


Figura 112. IRC do TS-9'.

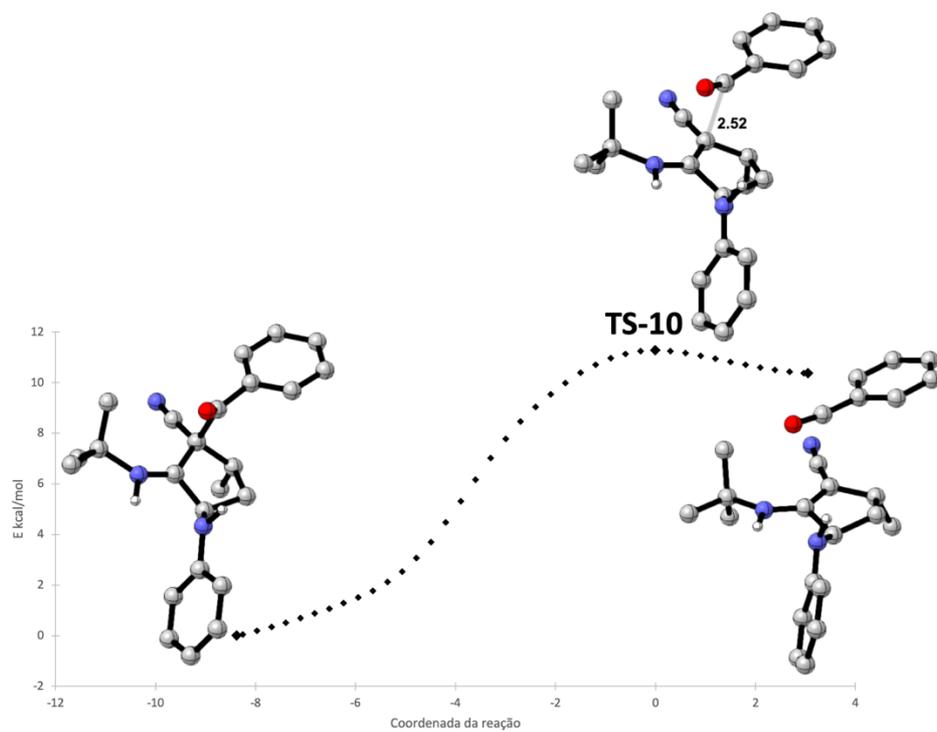


Figura 113. IRC do TS-10.

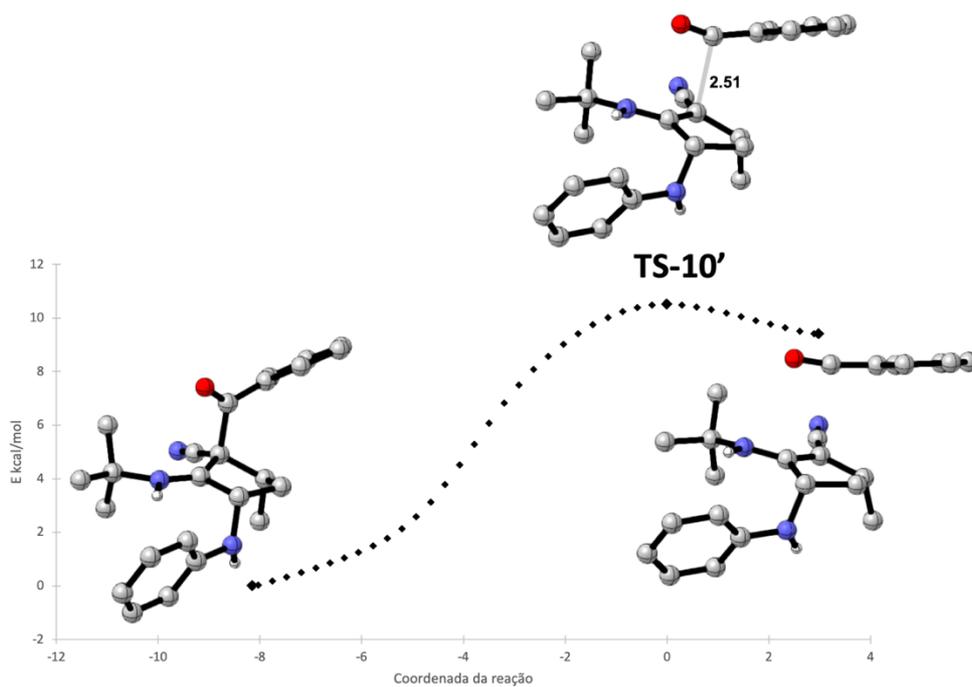


Figura 114. IRC do TS-10'.

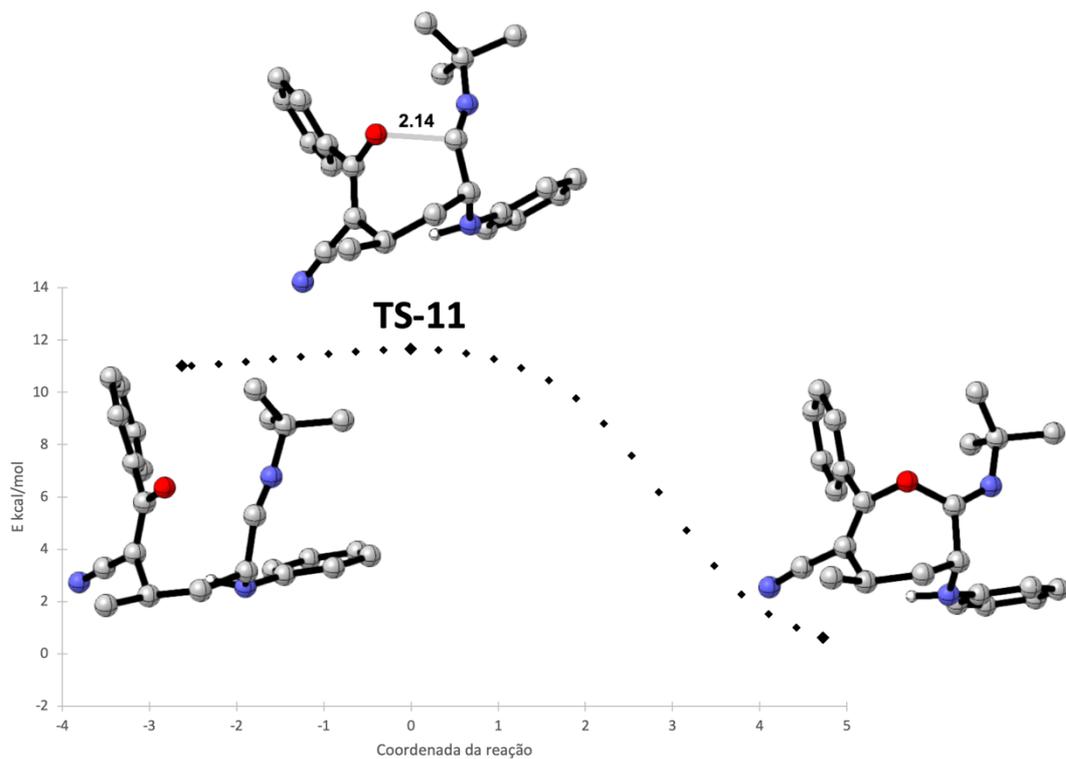


Figura 115. IRC do TS-11.

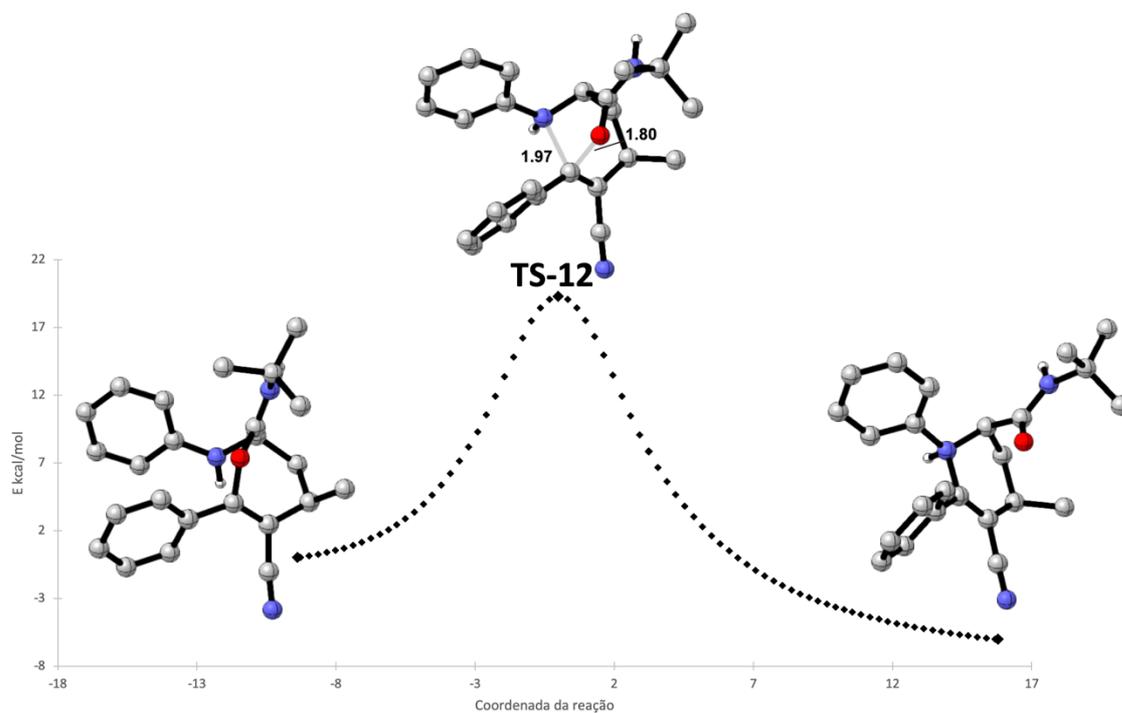


Figura 116. IRC do TS-12.

## 4. Coordenadas de Reação

### Benzil azida

#### BnN<sub>3</sub> (2)

N	-1.92661	0.27485	-0.40302
N	-3.11385	0.16186	-0.13191
N	-4.21668	0.13135	0.05991
C	0.38931	-0.30225	0.11635
C	0.77058	1.03571	0.14999
C	1.36656	-1.28280	-0.02088
C	2.11003	1.38626	0.05026
H	0.01292	1.80279	0.24816
C	2.70772	-0.93394	-0.11500
H	1.07633	-2.32633	-0.05752
C	3.08273	0.40243	-0.08032
H	2.39514	2.43023	0.07445
H	3.45792	-1.70660	-0.22332
H	4.12669	0.67672	-0.15915
C	-1.05163	-0.70591	0.27564
H	-1.31043	-0.75190	1.33785
H	-1.21044	-1.69836	-0.15149

#### $\beta$ -nitro-olefina (1)

C	2.71106	-1.31963	0.00001
C	1.34260	-1.12116	-0.00000
C	0.81844	0.17651	-0.00000
C	1.69684	1.26248	0.00001
C	3.06896	1.06157	0.00002
C	3.57746	-0.22952	0.00002
H	3.10801	-2.32601	0.00001
H	0.68256	-1.97858	-0.00001
H	1.29576	2.26850	0.00001
H	3.73869	1.91110	0.00002
H	4.64752	-0.39061	0.00002
C	-0.61430	0.45159	-0.00001
C	-1.58510	-0.45664	-0.00001
H	-1.49527	-1.52970	-0.00001
H	-0.91164	1.49434	-0.00001
N	-2.96999	-0.03322	-0.00002
O	-3.80259	-0.92092	0.00001
O	-3.24385	1.14996	0.00000

#### TS1

C	-1.54887	0.68468	0.41381
C	-2.45860	0.38163	-0.59702
H	-1.96408	0.88701	1.39327
H	-2.34187	0.65218	-1.63166
N	-3.81021	0.10051	-0.24492
O	-4.07926	-0.17496	0.91572
O	-4.64454	0.12154	-1.13726
N	-0.91642	-1.06611	0.97039
N	-1.30868	-1.80849	0.04911

N	-2.00113	-1.80727	-0.86220
C	-0.29944	1.39976	0.07255
C	0.24447	2.29842	0.98616
C	0.35213	1.18306	-1.14385
C	1.41221	2.98737	0.68347
H	-0.25270	2.46264	1.93483
C	1.51815	1.86625	-1.44173
H	-0.04344	0.46325	-1.85115
C	2.04941	2.77308	-0.52962
H	1.82380	3.68767	1.39850
H	2.02123	1.68608	-2.38277
H	2.96287	3.30403	-0.76405
C	0.34534	-1.29696	1.68321
H	0.39122	-0.49736	2.42105
H	0.25290	-2.24024	2.22402
C	1.57719	-1.27968	0.81151
C	2.57790	-0.34275	1.03734
C	1.73159	-2.20539	-0.21854
C	3.71302	-0.31778	0.23767
H	2.46132	0.38358	1.83270
C	2.86075	-2.17644	-1.02417
H	0.97309	-2.96008	-0.39167
C	3.85407	-1.23026	-0.79828
H	4.48066	0.42384	0.41802
H	2.96962	-2.89777	-1.82365
H	4.73487	-1.20798	-1.42680

#### TS2

N	0.44850	-0.78822	0.45228
N	0.49960	-1.61252	1.38744
N	0.57011	-2.27725	2.26986
C	1.02884	1.62210	0.20131
C	0.56222	2.27085	1.34363
C	0.76970	2.17696	-1.05009
C	-0.14814	3.45622	1.23966
H	0.75246	1.83718	2.31844
C	0.05594	3.36361	-1.15441
H	1.11501	1.68926	-1.95235
C	-0.40520	4.00338	-0.01219
H	-0.50312	3.95193	2.13336
H	-0.14128	3.78537	-2.13096
H	-0.96296	4.92682	-0.09605
C	1.72250	0.30601	0.36024
H	2.10729	0.16031	1.36881
C	2.63186	-0.09571	-0.67173
H	2.79797	0.42596	-1.59524
N	3.31895	-1.24104	-0.49661
O	3.06860	-1.95511	0.51036
O	4.17548	-1.60378	-1.33144
C	-0.31382	-1.18081	-0.75631
H	0.03107	-0.47497	-1.51263

H	-0.01292	-2.18187	-1.06336	N	0.50693	2.75577	1.02575
C	-1.79714	-1.07741	-0.53286	O	0.86579	2.31518	-0.07858
C	-2.36867	0.15490	-0.21880	O	0.94075	3.83125	1.40052
C	-2.60348	-2.20302	-0.64043	C	-0.71239	0.24202	0.83939
C	-3.73570	0.25549	-0.01796	H	-0.00237	0.84406	0.19203
H	-1.73796	1.03422	-0.13114	C	-1.79486	-0.36573	-0.01796
C	-3.97607	-2.10064	-0.44225	C	-1.85690	-0.04727	-1.36863
H	-2.15958	-3.16128	-0.88228	C	-2.72535	-1.23586	0.54269
C	-4.54186	-0.87340	-0.13093	C	-2.85489	-0.59865	-2.16128
H	-4.17570	1.21413	0.22394	H	-1.12520	0.62791	-1.79598
H	-4.59915	-2.98101	-0.52895	C	-3.71584	-1.78977	-0.25365
H	-5.60973	-0.79289	0.02491	H	-2.67438	-1.48107	1.59772
<b>TS3</b>				C	-3.78141	-1.46983	-1.60501
C	1.92001	0.90559	0.47314	H	-2.90409	-0.35044	-3.21305
C	0.99799	1.33815	-0.46448	H	-4.43803	-2.46810	0.18052
H	2.16279	1.59539	1.27103	H	-4.55624	-1.90201	-2.22439
H	1.00227	1.04292	-1.50244	C	0.81594	-1.83309	0.99298
N	0.67807	-0.20946	1.71554	H	1.27464	-2.36346	1.82390
N	-0.28802	-0.16940	1.08791	H	0.07612	-2.47308	0.51179
N	-0.73797	0.44659	0.08958	C	1.82546	-1.31573	0.00049
C	2.92189	-0.12312	0.14659	C	1.55246	-1.35401	-1.36174
C	2.67902	-1.11190	-0.80914	C	3.01370	-0.75117	0.45445
C	4.14164	-0.12722	0.82310	C	2.46410	-0.82809	-2.26850
C	3.64107	-2.06817	-1.09348	H	0.62751	-1.79643	-1.71327
H	1.72941	-1.14472	-1.33040	C	3.92437	-0.22857	-0.45132
C	5.10415	-1.08518	0.53864	H	3.22422	-0.72017	1.51738
H	4.33620	0.63023	1.57264	C	3.64827	-0.26445	-1.81336
C	4.85840	-2.05703	-0.42223	H	2.24911	-0.86095	-3.32838
H	3.43826	-2.82806	-1.83683	H	4.84876	0.20688	-0.09569
H	6.04760	-1.07168	1.06870	H	4.35868	0.14512	-2.51945
H	5.60798	-2.80511	-0.64425	<b>I-1</b>			
N	0.42121	2.66849	-0.30287	N	0.45190	-0.77426	0.42221
O	0.43466	3.18521	0.79353	N	0.46222	-1.62399	1.34236
O	-0.06793	3.17471	-1.29266	N	0.46986	-2.32231	2.19844
C	-1.49472	-0.31324	-0.92261	C	1.03409	1.60655	0.22221
H	-1.51349	0.34710	-1.78907	C	0.54634	2.25371	1.35615
H	-0.96648	-1.23026	-1.18926	C	0.83645	2.18487	-1.02906
C	-2.89504	-0.61348	-0.45445	C	-0.12597	3.46045	1.24379
C	-3.82897	0.41352	-0.34246	H	0.69014	1.80321	2.33130
C	-3.25869	-1.91015	-0.11282	C	0.16084	3.39338	-1.14211
C	-5.11281	0.14459	0.10589	H	1.20026	1.69904	-1.92510
H	-3.54438	1.42558	-0.60716	C	-0.32250	4.03128	-0.00841
C	-4.54664	-2.18181	0.33444	H	-0.49773	3.95470	2.13147
H	-2.53363	-2.71097	-0.19817	H	0.01119	3.83325	-2.11913
C	-5.47381	-1.15546	0.44487	H	-0.84995	4.97175	-0.09884
H	-5.83456	0.94680	0.18827	C	1.68260	0.26105	0.38813
H	-4.82310	-3.19493	0.59589	H	2.06414	0.13013	1.40160
H	-6.47679	-1.36559	0.79287	C	2.64046	-0.12970	-0.62897
<b>TS4</b>				H	2.87914	0.44241	-1.50540
N	0.08591	-0.70739	1.58552	N	3.28963	-1.28660	-0.46513
N	0.16719	-0.41617	2.80712	O	2.97953	-2.03057	0.51179
N	-0.56109	0.68333	3.08872	O	4.17988	-1.64938	-1.27211
C	-1.06533	1.12627	1.95865	C	-0.31657	-1.12200	-0.80035
H	-1.76613	1.94382	1.92512	H	0.02266	-0.38520	-1.52797
				H	-0.00970	-2.10924	-1.14358

C	-1.79743	-1.03313	-0.56197
C	-2.37811	0.19752	-0.25794
C	-2.59137	-2.16998	-0.64058
C	-3.74286	0.28517	-0.03750
H	-1.75626	1.08527	-0.19451
C	-3.96174	-2.08045	-0.42222
H	-2.13969	-3.12623	-0.87599
C	-4.53673	-0.85506	-0.12058
H	-4.19083	1.24212	0.19605
H	-4.57592	-2.96889	-0.48641
H	-5.60299	-0.78456	0.05035

**I-2**

N	0.23488	-0.66237	1.19665
N	1.06679	-1.39149	1.89729
N	2.11332	-1.71355	1.28548
C	2.04352	-1.16029	-0.08003
H	2.96636	-0.66885	-0.37076
N	1.92921	-2.37206	-0.98626
O	0.84505	-2.89717	-1.08313
O	2.94545	-2.76222	-1.50609
C	0.78268	-0.29652	-0.11069
H	0.10207	-0.62484	-0.89687
C	1.04052	1.18535	-0.22338
C	0.49865	1.90830	-1.27838
C	1.80994	1.83771	0.73738
C	0.73178	3.27438	-1.38083
H	-0.11056	1.40233	-2.01807
C	2.04191	3.20061	0.63590
H	2.22402	1.27955	1.57084
C	1.50337	3.92041	-0.42538
H	0.30677	3.83240	-2.20472
H	2.64037	3.70267	1.38454
H	1.68338	4.98458	-0.50330
C	-0.93563	-0.04499	1.79060
H	-1.12461	-0.58006	2.72071
H	-0.72467	1.00048	2.03038
C	-2.11393	-0.13196	0.85165
C	-2.55478	-1.37265	0.39610
C	-2.75441	1.02126	0.41696
C	-3.62827	-1.45658	-0.47696
H	-2.04823	-2.27316	0.72518
C	-3.83411	0.93926	-0.45561
H	-2.40404	1.98856	0.75832
C	-4.27156	-0.29880	-0.90326
H	-3.96573	-2.42403	-0.82549
H	-4.32738	1.84324	-0.78835
H	-5.10930	-0.36446	-1.58523

**I-3**

N	-0.41608	1.00069	0.15205
N	-0.31280	0.81250	1.50016
N	0.85648	0.68373	1.87132
C	0.84400	1.29702	-0.39354
H	1.02732	0.91830	-1.39467
C	1.76902	0.74936	0.70060

H	2.58882	1.43155	0.91724
C	2.31042	-0.62147	0.36693
C	1.50806	-1.75268	0.48311
C	3.61244	-0.74605	-0.10514
C	2.00532	-2.99750	0.12386
H	0.49598	-1.66484	0.86062
C	4.10887	-1.99201	-0.46364
H	4.23869	0.13386	-0.19193
C	3.30552	-3.11893	-0.35050
H	1.37737	-3.87379	0.21772
H	5.12410	-2.08182	-0.82713
H	3.69273	-4.09078	-0.62718
N	1.07193	2.82513	-0.51662
O	0.26646	3.56754	-0.01433
O	2.07299	3.15822	-1.10314
C	-1.71627	1.32658	-0.41112
H	-1.54056	1.57783	-1.45840
H	-2.12218	2.21428	0.07550
C	-2.68202	0.17120	-0.30660
C	-2.30559	-1.10168	-0.72921
C	-3.96298	0.37085	0.19144
C	-3.19982	-2.15849	-0.65518
H	-1.30536	-1.26245	-1.11573
C	-4.86300	-0.68673	0.26350
H	-4.25843	1.35714	0.52932
C	-4.48297	-1.95240	-0.15861
H	-2.89808	-3.14398	-0.98591
H	-5.85788	-0.52056	0.65594
H	-5.18076	-2.77751	-0.09936

**1-benzil-5-fenil-1H-1,2,3-triazol**

N	-0.06562	1.50646	0.56743
N	0.25384	2.78727	0.39236
N	-0.65944	3.33094	-0.34715
C	-1.21894	1.20235	-0.07547
C	-1.58568	2.39709	-0.65454
H	-2.44265	2.61492	-1.26858
C	-1.88888	-0.10265	-0.08006
C	-1.18528	-1.29868	-0.22658
C	-3.28005	-0.14006	0.03144
C	-1.86309	-2.50928	-0.24856
H	-0.10950	-1.28619	-0.34807
C	-3.95372	-1.35112	0.00263
H	-3.82922	0.78503	0.15322
C	-3.24650	-2.53932	-0.13358
H	-1.30737	-3.43044	-0.36484
H	-5.03184	-1.36731	0.09321
H	-3.77213	-3.48497	-0.15246
C	0.80544	0.66360	1.36406
H	0.18853	-0.09304	1.84850
H	1.22435	1.30190	2.14167
C	1.91370	0.01142	0.56752
C	2.22478	0.39917	-0.72967
C	2.64676	-1.00819	1.16996
C	3.25936	-0.22626	-1.41721
H	1.66139	1.18833	-1.21244

C	3.68041	-1.62888	0.48561	H	0.00000	2.13977	-0.03955
H	2.40232	-1.31881	2.17933	H	0.00000	-2.13977	-0.03955
C	3.98959	-1.23877	-0.81277	H	0.00000	-2.14144	-2.51547
H	3.49167	0.08155	-2.42846	H	0.00000	0.00000	-3.75950
H	4.24212	-2.42102	0.96343	N	0.00000	0.00000	1.47442
H	4.79352	-1.72501	-1.34960	N	0.00000	0.00000	2.64114
				N	0.00000	0.00000	3.77441

**1-benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol**

N	0.67920	1.29124	-0.50622
N	0.14136	2.18489	0.31608
N	-1.07641	1.82060	0.55629
C	-0.20175	0.32015	-0.80179
C	-1.34264	0.66724	-0.11346
H	0.04936	-0.49874	-1.45286
C	-2.64643	-0.00144	-0.05004
C	-2.84850	-1.22833	-0.68275
C	-3.70480	0.58332	0.64555
C	-4.08340	-1.85614	-0.62299
H	-2.03626	-1.69844	-1.22314
C	-4.93877	-0.04734	0.70512
H	-3.55244	1.53500	1.13679
C	-5.13365	-1.26822	0.07134
H	-4.22522	-2.80781	-1.11852
H	-5.75194	0.41733	1.24773
H	-6.09709	-1.75872	0.11823
C	2.06851	1.40418	-0.92404
H	2.10897	1.35279	-2.01096
H	2.38776	2.39923	-0.61547
C	2.93866	0.33615	-0.30617
C	2.81484	0.01744	1.04360
C	3.89192	-0.31672	-1.07770
C	3.63858	-0.94151	1.61368
H	2.06856	0.52061	1.64816
C	4.72154	-1.27412	-0.50602
H	3.98541	-0.07842	-2.13055
C	4.59594	-1.58809	0.83975
H	3.53507	-1.18456	2.66320
H	5.46036	-1.77824	-1.11530
H	5.23814	-2.33663	1.28512

**HNO<sub>2</sub>**

N	0.15044	0.47952	0.00001
O	1.08867	-0.21448	-0.00006
O	-1.00585	-0.25572	0.00003
H	-1.71558	0.40496	0.00010

**Fenil azida**

**PhN<sub>3</sub>**

C	0.00000	1.20131	-1.97961
C	0.00000	1.21162	-0.59396
C	0.00000	0.00000	0.09833
C	0.00000	-1.21162	-0.59396
C	0.00000	-1.20131	-1.97961
C	0.00000	0.00000	-2.67790
H	0.00000	2.14144	-2.51547

**TS1**

C	-0.72132	0.62039	-0.45983
C	-0.92743	1.96281	-0.15434
H	-0.04368	0.41234	-1.28037
H	-1.85307	2.37262	0.21328
N	-0.10287	2.93944	-0.80295
O	0.96084	2.58362	-1.28553
O	-0.49439	4.09305	-0.81152
N	0.59525	0.07169	0.89397
N	0.74120	1.12878	1.56410
N	0.26295	2.16601	1.65654
C	1.72497	-0.68540	0.49287
C	1.47328	-1.96844	0.02069
C	3.01761	-0.17089	0.51270
C	2.52801	-2.74029	-0.44291
H	0.45941	-2.34789	0.02663
C	4.06519	-0.96140	0.06681
H	3.19826	0.83319	0.87548
C	3.82449	-2.24250	-0.41604
H	2.33600	-3.73796	-0.81458
H	5.07356	-0.56998	0.08959
H	4.64639	-2.85097	-0.76859
C	-1.80895	-0.35795	-0.24590
C	-2.00789	-1.37039	-1.18119
C	-2.63717	-0.28903	0.87458
C	-3.03025	-2.29388	-1.00839
H	-1.36133	-1.43135	-2.04844
C	-3.65553	-1.21233	1.04687
H	-2.47526	0.47998	1.62121
C	-3.85594	-2.21567	0.10432
H	-3.17927	-3.07439	-1.74282
H	-4.29157	-1.15412	1.92031
H	-4.65118	-2.93648	0.24182

**TS3**

C	1.40563	1.18698	0.15593
C	0.20057	1.35574	-0.50734
H	1.89875	2.08123	0.51472
H	-0.13881	0.74152	-1.32721
N	0.74515	0.70339	2.02284
N	-0.37658	0.52619	1.81483
N	-1.18364	0.72937	0.86137
C	2.24663	0.00748	-0.11554
C	1.68297	-1.21944	-0.47234
C	3.63144	0.10463	0.01109
C	2.49074	-2.31897	-0.71572
H	0.60545	-1.32359	-0.54930
C	4.43920	-0.99704	-0.23284

H	4.07535	1.05052	0.29650	N	0.56540	-1.00387	-1.56377
C	3.87189	-2.21042	-0.59900	N	-0.62968	-0.74582	-1.70187
H	2.04159	-3.26433	-0.99068	C	0.01791	0.10131	0.30076
H	5.51326	-0.90694	-0.13604	H	0.07795	0.45872	1.31450
H	4.50148	-3.07005	-0.78738	C	-1.13109	0.03238	-0.59561
C	-2.05599	-0.31687	0.46572	H	-1.15823	1.12563	-1.00309
C	-1.96443	-1.61090	0.97184	C	-2.50035	-0.30250	-0.07436
C	-2.99611	0.00287	-0.50857	C	-2.99809	-1.59707	-0.16892
C	-2.83071	-2.58418	0.49861	C	-3.26084	0.69654	0.52378
H	-1.23194	-1.84821	1.73321	C	-4.25930	-1.88848	0.33291
C	-3.84201	-0.98528	-0.98698	H	-2.40471	-2.37292	-0.63584
H	-3.04948	1.01768	-0.88165	C	-4.51536	0.39771	1.03542
C	-3.76595	-2.27774	-0.48250	H	-2.87129	1.70604	0.58183
H	-2.77013	-3.58821	0.89707	C	-5.01679	-0.89416	0.93778
H	-4.56986	-0.74096	-1.74911	H	-4.64757	-2.89534	0.25407
H	-4.43541	-3.04372	-0.84998	H	-5.10465	1.17629	1.50141
N	-0.35382	2.70020	-0.58520	H	-5.99830	-1.12489	1.33055
O	-0.03502	3.51104	0.25794	N	0.25518	2.49552	-0.26000
O	-1.13263	2.92144	-1.49060	O	0.98181	3.43281	0.01512
				O	-0.69068	2.68791	-1.04923
<b>TS4</b>				C	2.36836	-0.59920	0.06969
N	-0.15233	-0.94433	0.67369	C	3.07747	-1.74859	-0.24643
N	0.21766	-1.69706	1.62856	C	2.95249	0.47596	0.72342
N	1.46536	-1.40637	2.01076	C	4.41229	-1.82171	0.11815
C	-1.45304	-1.03305	0.10381	H	2.58924	-2.56532	-0.75981
C	-1.64487	-0.58303	-1.19557	C	4.28730	0.38062	1.08907
C	-2.49321	-1.55669	0.86169	H	2.38060	1.37581	0.91608
C	-2.91316	-0.66818	-1.74815	C	5.01491	-0.76311	0.78803
H	-0.82041	-0.18731	-1.77324	H	4.98095	-2.71102	-0.11692
C	-3.75181	-1.63822	0.29125	H	4.76007	1.20869	1.59926
H	-2.31488	-1.88077	1.87700	H	6.05674	-0.82896	1.07153
C	-3.96404	-1.19503	-1.00941				
H	-3.07525	-0.32544	-2.76070	<b>I-1</b>			
H	-4.57212	-2.04090	0.86938	N	-0.29741	-0.92093	0.32576
H	-4.95160	-1.25792	-1.44602	N	0.12523	-1.69045	1.31435
C	1.92279	-0.46072	1.21512	N	1.36510	-1.70844	1.45209
H	2.87482	0.01650	1.37659	C	-1.66495	-0.77341	0.03528
N	3.06361	-1.54523	-0.65448	C	-2.04714	-0.01180	-1.06562
O	2.43213	-1.19897	-1.66885	C	-2.62955	-1.38393	0.83657
O	4.04160	-2.25555	-0.78313	C	-3.39552	0.13465	-1.36194
C	0.89588	-0.03802	0.25883	H	-1.30564	0.46737	-1.69001
H	1.29729	-0.40207	-0.75187	C	-3.96937	-1.22803	0.52410
C	0.52007	1.42072	0.17414	H	-2.32791	-1.97224	1.69041
C	1.06902	2.20100	-0.83568	C	-4.36242	-0.46984	-0.57315
C	-0.33938	1.98518	1.11055	H	-3.68419	0.72777	-2.21959
C	0.76066	3.55281	-0.90550	H	-4.71364	-1.70461	1.14858
H	1.73304	1.75060	-1.56365	H	-5.41150	-0.35249	-0.80819
C	-0.65265	3.33390	1.02996	C	1.97353	-0.87983	0.39589
H	-0.76748	1.37541	1.89797	H	2.73668	-0.21578	0.78719
C	-0.10127	4.11853	0.02433	N	2.70736	-1.86666	-0.49325
H	1.18832	4.16070	-1.69157	O	2.04969	-2.49107	-1.29110
H	-1.32515	3.77228	1.75517	O	3.89093	-1.99411	-0.30338
H	-0.34645	5.17068	-0.03530	C	0.80371	-0.20319	-0.31814
				H	0.82505	-0.42653	-1.38508
<b>TS6</b>				C	0.75395	1.28846	-0.07943
N	0.99721	-0.50820	-0.30048	C	1.20888	2.15417	-1.06710

C	0.29461	1.79899	1.13013	H	-4.17530	-0.01148	-2.53797
C	1.20915	3.52474	-0.84536	H	-4.67435	-2.41820	0.96608
H	1.55809	1.75628	-2.01264	H	-5.55237	-1.57254	-1.19210
C	0.29414	3.16907	1.34997	C	0.08408	0.81845	-0.13944
H	-0.07175	1.12878	1.89967	H	0.28881	0.60382	-1.18411
C	0.75200	4.03337	0.36315	C	1.30645	0.76081	0.79253
H	1.56064	4.19431	-1.61920	H	1.65804	1.75741	1.05506
H	-0.06666	3.56178	2.29141	C	2.44491	-0.05431	0.22846
H	0.74783	5.10173	0.53455	C	2.34404	-1.43960	0.13670

**I-2**

N	-0.29741	-0.92093	0.32576
N	0.12523	-1.69045	1.31435
N	1.36510	-1.70844	1.45209
C	-1.66495	-0.77341	0.03528
C	-2.04714	-0.01180	-1.06562
C	-2.62955	-1.38393	0.83657
C	-3.39552	0.13465	-1.36194
H	-1.30564	0.46737	-1.69001
C	-3.96937	-1.22803	0.52410
H	-2.32791	-1.97224	1.69041
C	-4.36242	-0.46984	-0.57315
H	-3.68419	0.72777	-2.21959
H	-4.71364	-1.70461	1.14858
H	-5.41150	-0.35249	-0.80819
C	1.97353	-0.87983	0.39589
H	2.73668	-0.21578	0.78719
N	2.70736	-1.86666	-0.49325
O	2.04969	-2.49107	-1.29110
O	3.89093	-1.99411	-0.30338
C	0.80371	-0.20319	-0.31814
H	0.82505	-0.42653	-1.38508
C	0.75395	1.28846	-0.07943
C	1.20888	2.15417	-1.06710
C	0.29461	1.79899	1.13013
C	1.20915	3.52474	-0.84536
H	1.55809	1.75628	-2.01264
C	0.29414	3.16907	1.34997
H	-0.07175	1.12878	1.89967
C	0.75200	4.03337	0.36315
H	1.56064	4.19431	-1.61920
H	-0.06666	3.56178	2.29141
H	0.74783	5.10173	0.53455

**I3**

N	-0.79663	-0.06994	0.50916
N	-0.37392	-0.33101	1.78598
N	0.75176	0.11414	2.00651
C	-2.07086	-0.46643	0.06610
C	-2.55653	0.01486	-1.14638
C	-2.83599	-1.34752	0.82830
C	-3.80691	-0.38958	-1.59355
H	-1.97390	0.69829	-1.75031
C	-4.08420	-1.73483	0.36962
H	-2.45292	-1.72240	1.76570
C	-4.57782	-1.26223	-0.84079

H	-4.17530	-0.01148	-2.53797
H	-4.67435	-2.41820	0.96608
H	-5.55237	-1.57254	-1.19210
C	0.08408	0.81845	-0.13944
H	0.28881	0.60382	-1.18411
C	1.30645	0.76081	0.79253
H	1.65804	1.75741	1.05506
C	2.44491	-0.05431	0.22846
C	2.34404	-1.43960	0.13670
C	3.58857	0.58683	-0.23286
C	3.38074	-2.17580	-0.41767
H	1.45878	-1.94671	0.50276
C	4.62566	-0.15155	-0.78738
H	3.66875	1.66444	-0.15719
C	4.52245	-1.53270	-0.88058
H	3.29863	-3.25254	-0.48521
H	5.51462	0.35298	-1.14221
H	5.33161	-2.10891	-1.30975
N	-0.47308	2.25726	-0.13312
O	-1.29754	2.54249	0.69698
O	0.00569	3.00803	-0.94807

**1,5-difenil-1H-1,2,3-triazol**

N	0.69666	1.28181	0.01441
N	1.22914	2.50942	0.02519
N	0.26019	3.36247	-0.00299
C	-0.65947	1.34490	-0.02162
C	1.55220	0.14417	0.10249
C	1.28851	-0.84223	1.04205
C	2.64396	0.05937	-0.74822
C	2.13115	-1.94108	1.11771
H	0.43770	-0.74597	1.70360
C	3.48707	-1.03856	-0.65449
H	2.82105	0.84412	-1.47086
C	3.22938	-2.04044	0.27220
H	1.93314	-2.71600	1.84597
H	4.34185	-1.11307	-1.31320
H	3.88558	-2.89803	0.33778
C	-0.91631	2.69544	-0.02850
H	-1.86539	3.20107	-0.07699
C	-1.57501	0.20115	-0.09935
C	-1.31553	-0.88214	-0.93995
C	-2.75093	0.22133	0.64899
C	-2.21674	-1.93235	-1.01957
H	-0.41327	-0.89748	-1.53840
C	-3.65209	-0.83012	0.56358
H	-2.95075	1.05855	1.30584
C	-3.38544	-1.90996	-0.26762
H	-2.00912	-2.76742	-1.67560
H	-4.56038	-0.80713	1.15114
H	-4.08682	-2.73145	-0.33179

**1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol**

N	1.08750	-0.35586	-0.09215
N	0.68115	-1.59249	-0.38632
N	-0.60826	-1.59490	-0.38621

C	0.02902	0.45843	0.10141
C	-1.06748	-0.34742	-0.09015
H	0.13990	1.49040	0.38128
C	2.47286	-0.04078	-0.01815
C	2.90131	1.23678	-0.34984
C	3.37073	-1.02006	0.38468
C	4.25266	1.53851	-0.26482
H	2.19281	1.98150	-0.68682
C	4.72000	-0.70829	0.45167
H	3.00933	-2.00480	0.64428
C	5.16372	0.56902	0.13256
H	4.59235	2.53274	-0.52215
H	5.42557	-1.46627	0.76462
H	6.21710	0.80770	0.19231
C	-2.49686	-0.03209	-0.00674
C	-2.93009	1.29043	0.09040
C	-3.44394	-1.05609	-0.02314
C	-4.28298	1.58262	0.17395
H	-2.20787	2.09738	0.09257
C	-4.79676	-0.76079	0.05668
H	-3.11115	-2.08284	-0.09659
C	-5.22159	0.55823	0.15679
H	-4.60505	2.61317	0.24818
H	-5.52197	-1.56415	0.04326
H	-6.27736	0.78701	0.21998

### Metil Azida

#### MeN<sub>3</sub>

C	-1.52401	0.29384	0.00000
H	-1.51247	0.92205	-0.89143
H	-1.51164	0.92298	0.89076
H	-2.42463	-0.31058	0.00071
N	1.75938	0.28710	0.00001
N	0.71246	-0.11263	-0.00003
N	-0.38716	-0.64554	0.00001

#### TS1

C	-0.35490	-0.24345	-0.55177
C	-1.31692	-0.79514	0.29399
H	-0.60349	-0.20638	-1.60504
H	-1.10273	-1.37607	1.17370
N	-2.62964	-1.01630	-0.21183
O	-2.97655	-0.44879	-1.23829
O	-3.36813	-1.75086	0.42729
N	-0.60971	1.66471	-0.34471
N	-1.31466	1.72756	0.68753
N	-1.95147	1.07231	1.37369
C	1.07900	-0.41053	-0.22615
C	2.00515	-0.53255	-1.25965
C	1.52863	-0.41336	1.09552
C	3.35724	-0.67431	-0.97929
H	1.66208	-0.51813	-2.28721
C	2.87914	-0.55014	1.37412
H	0.82369	-0.29426	1.91013

C	3.79647	-0.68392	0.33744
H	4.06684	-0.77414	-1.79003
H	3.21824	-0.54855	2.40165
H	4.85062	-0.79017	0.55731
C	0.52277	2.57083	-0.52303
H	0.97462	2.30717	-1.47530
H	0.16789	3.59781	-0.57126
H	1.25834	2.45715	0.27410

#### TS2

N	0.73463	1.08639	0.68098
N	1.47197	1.96711	0.17300
N	2.04257	2.75321	-0.35383
C	-1.25512	-0.14177	-0.27745
C	-2.06227	0.65268	-1.08860
C	-1.84737	-0.96148	0.68181
C	-3.44208	0.62177	-0.95288
H	-1.60512	1.29367	-1.83289
C	-3.22743	-0.98687	0.82185
H	-1.23665	-1.58654	1.32128
C	-4.02646	-0.19749	0.00450
H	-4.06017	1.23693	-1.59334
H	-3.67910	-1.62640	1.56856
H	-5.10286	-0.22187	0.11312
C	0.22779	-0.07286	-0.44426
H	0.51443	0.46557	-1.34681
C	0.95864	-1.28984	-0.23881
H	0.53397	-2.21335	0.10837
N	2.28540	-1.27731	-0.45889
O	2.84565	-0.18124	-0.73608
O	2.96096	-2.32502	-0.36242
C	1.14015	0.62149	2.01977
H	0.33874	-0.02580	2.36323
H	2.07726	0.07013	1.95998
H	1.22947	1.47814	2.68212

#### TS3

C	0.03735	-0.74157	0.31417
C	1.06682	-0.37458	-0.53580
H	0.20644	-1.61488	0.93074
H	0.92564	0.10469	-1.49222
N	0.40740	0.53798	1.90674
N	1.24752	1.17334	1.43680
N	1.99259	1.15447	0.42759
C	-1.36424	-0.38600	0.03336
C	-1.70902	0.73260	-0.72824
C	-2.38383	-1.17817	0.56196
C	-3.03946	1.03972	-0.96669
H	-0.93827	1.37626	-1.13515
C	-3.71537	-0.86972	0.32403
H	-2.12744	-2.04470	1.15945
C	-4.04795	0.23922	-0.44266
H	-3.29018	1.90988	-1.55928
H	-4.49391	-1.49722	0.73804
H	-5.08597	0.48173	-0.62843
N	2.28112	-1.18199	-0.53268

O	2.53720	-1.85435	0.44329	C	-2.85807	-2.10566	-1.00255
O	2.98639	-1.11160	-1.51908	H	-2.72054	-3.18118	-0.93460
C	2.20342	2.39708	-0.31735	H	-3.78353	-1.81350	-0.51099
H	2.84260	3.06611	0.25583	H	-2.86239	-1.78545	-2.03928
H	2.72260	2.11525	-1.22943				
H	1.26295	2.89242	-0.55916				
<b>TS4</b>				<b>I-1</b>			
N	0.59654	1.50240	0.57884	N	0.73060	1.06201	0.64048
N	1.36116	2.17243	-0.15961	N	1.50012	1.93610	0.15641
N	1.67961	1.48229	-1.27735	N	2.10139	2.72672	-0.32260
C	1.11837	0.30060	-1.18762	C	-1.25269	-0.12414	-0.27657
H	1.14609	-0.41116	-1.99574	C	-2.06231	0.68664	-1.06842
N	2.74094	-1.24452	-0.14470	C	-1.84266	-0.97314	0.65743
O	2.23051	-1.63491	0.91865	C	-3.44222	0.64506	-0.93678
O	3.83835	-1.67398	-0.46016	H	-1.60730	1.34958	-1.79472
C	0.31917	0.18538	0.04151	C	-3.22345	-1.01043	0.79301
H	0.86319	-0.56437	0.68971	H	-1.23037	-1.61317	1.28028
C	-1.14445	-0.17050	-0.05113	C	-4.02477	-0.20334	-0.00374
C	-1.60518	-1.33792	0.54314	H	-4.06201	1.27365	-1.56241
C	-2.02311	0.66397	-0.73623	H	-3.67297	-1.67364	1.52013
C	-2.94935	-1.67442	0.44888	H	-5.10131	-0.23707	0.10081
H	-0.91434	-1.98070	1.07442	C	0.23767	-0.03682	-0.43421
C	-3.36530	0.32839	-0.82109	H	0.50143	0.47208	-1.36239
H	-1.66020	1.57458	-1.19985	C	0.96347	-1.28198	-0.24902
C	-3.82792	-0.84207	-0.23024	H	0.51234	-2.21427	0.03519
H	-3.30846	-2.58450	0.91043	N	2.28351	-1.27786	-0.44353
H	-4.04921	0.97770	-1.35103	O	2.86226	-0.17598	-0.68933
H	-4.87561	-1.10344	-0.29961	O	2.95710	-2.33449	-0.36126
C	0.09212	2.01178	1.84344	C	1.05663	0.63275	2.01350
H	-0.99577	1.99499	1.81004	H	0.20910	0.04242	2.34868
H	0.44681	1.36517	2.64335	H	1.96626	0.03484	2.01148
H	0.46277	3.02344	1.96623	H	1.16261	1.51301	2.64108
<b>TS6</b>				<b>I-2</b>			
N	-1.74693	-1.45821	-0.32921	N	0.68111	1.53165	0.32404
N	-1.40347	-1.88471	0.98910	N	1.46640	1.73710	-0.69904
N	-0.46527	-1.20529	1.39521	N	1.83090	0.69148	-1.29263
C	-1.01006	-0.46260	-0.68260	C	1.26716	-0.46692	-0.57819
H	-1.04803	-0.01212	-1.65981	H	0.82024	-1.19018	-1.25233
C	-0.10150	-0.17998	0.43530	N	2.46505	-1.17320	0.03068
H	-0.50387	0.79393	0.86688	O	2.93056	-0.71158	1.04589
C	1.37098	-0.01892	0.15945	O	2.90589	-2.11927	-0.57456
C	2.20898	-1.12814	0.13068	C	0.33642	0.12162	0.48421
C	1.87975	1.24970	-0.09367	H	0.61509	-0.21871	1.48211
C	3.55864	-0.96442	-0.14767	C	-1.12522	-0.14861	0.21806
H	1.80949	-2.11501	0.32999	C	-1.83352	-1.01789	1.03811
C	3.22800	1.40756	-0.38245	C	-1.76213	0.45047	-0.86565
H	1.21968	2.10826	-0.06161	C	-3.16933	-1.29368	0.77383
C	4.06802	0.30168	-0.40726	H	-1.34092	-1.47845	1.88600
H	4.21158	-1.82699	-0.16416	C	-3.09586	0.17644	-1.12825
H	3.62303	2.39522	-0.58009	H	-1.21582	1.13818	-1.50235
H	5.12033	0.42644	-0.62626	C	-3.80103	-0.69773	-0.30881
N	-2.23988	1.71284	-0.06883	H	-3.71616	-1.97003	1.41756
O	-3.21381	2.35351	-0.43577	H	-3.58606	0.64590	-1.97094
O	-1.55436	2.17933	0.86336	H	-4.84238	-0.90960	-0.51289
				C	0.10963	2.61655	1.08637
				H	0.52549	3.54544	0.70696

H	-0.97567	2.62843	0.97559
H	0.36366	2.50506	2.14029

**I-3**

N	-1.52546	-1.11985	-0.30468
N	-1.28677	-1.58546	0.95334
N	-0.52131	-0.85987	1.59307
C	-1.06770	0.20402	-0.43104
H	-0.65317	0.46844	-1.39911
C	-0.09952	0.29568	0.75944
H	-0.23992	1.21471	1.32643
C	1.34716	0.16297	0.34711
C	1.86822	-1.07252	-0.02608
C	2.15602	1.29304	0.30319
C	3.18746	-1.17315	-0.44385
H	1.24493	-1.95799	0.01360
C	3.47621	1.19118	-0.11497
H	1.75237	2.25445	0.59750
C	3.99304	-0.04175	-0.48934
H	3.58778	-2.13645	-0.73146
H	4.10069	2.07440	-0.14359
H	5.02261	-0.12255	-0.81254
N	-2.20659	1.22464	-0.20737
O	-3.17599	0.86621	0.41437
O	-2.01598	2.33502	-0.64070
C	-2.54740	-1.74140	-1.12063
H	-2.59351	-2.79288	-0.85059
H	-3.52372	-1.28034	-0.96569
H	-2.26246	-1.65623	-2.16743

**1-methyl-5-phenyl-1H-1,2,3-triazole**

N	-1.77548	0.58733	0.17156
N	-3.00807	0.10522	0.04487
N	-2.91908	-1.13752	-0.31294
C	-0.85340	-0.36309	-0.10719
C	-1.61445	-1.46932	-0.41501
H	-1.28982	-2.45270	-0.70934
C	0.60091	-0.18344	-0.06058
C	1.21558	0.96295	-0.56496
C	1.39244	-1.20409	0.46832
C	2.59661	1.08957	-0.52811
H	0.61846	1.74910	-1.00828
C	2.77264	-1.07670	0.49807
H	0.91898	-2.09254	0.86671
C	3.37783	0.07203	0.00372
H	3.06276	1.98214	-0.92408
H	3.37597	-1.87306	0.91361
H	4.45486	0.17283	0.03070
C	-1.58579	1.96173	0.60050
H	-0.69169	2.02347	1.21536
H	-1.48793	2.62120	-0.25967
H	-2.45727	2.24649	1.18196

**1-methyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole**

N	-2.69992	0.15710	-0.00006
N	-2.48513	-1.15228	0.00013

N	-1.20510	-1.34585	0.00016
C	-1.53893	0.83245	-0.00013
C	-0.56844	-0.14521	0.00001
H	-1.50526	1.90749	-0.00032
C	0.89331	-0.02415	0.00000
C	1.50458	1.23014	0.00009
C	1.69501	-1.16604	-0.00010
C	2.88688	1.34027	0.00009
H	0.89838	2.12746	0.00018
C	3.07750	-1.05338	-0.00010
H	1.22589	-2.14081	-0.00017
C	3.67936	0.19888	-0.00001
H	3.34613	2.32031	0.00016
H	3.68754	-1.94753	-0.00017
H	4.75804	0.28520	-0.00001
C	-4.05099	0.68824	-0.00004
H	-4.20890	1.29234	0.89024
H	-4.20868	1.29289	-0.88998
H	-4.73175	-0.15723	-0.00039

**Azida de Sódio****Azida + Nitroestireno (1)****HNO2** Energy: -129088.1182761

N	0.00000	0.50280	0.00000
O	-1.10283	0.12134	0.00000
O	0.88307	-0.54532	0.00000
H	1.75807	-0.12782	0.00000

**NO2-** Energy: -128801.2368543

N	0.00000	0.00000	0.45743
O	0.00000	1.05485	-0.20013
O	0.00000	-1.05485	-0.20013

**HN3** Energy: -103408.2458267

N	-1.11254	-0.13741	0.00000
N	0.11037	0.01042	0.00000
N	1.22571	0.01601	-0.00000
H	-1.56476	0.77682	0.00000

**N3 (11)** Energy: -103118.4902408

N	0.00000	0.00000	0.00000
N	0.00000	0.00000	1.16796
N	0.00000	0.00000	-1.16796

**nitroestireno (1)** Energy: -322630.1536

C	2.71097	-1.31968	0.00001
C	1.34251	-1.12113	-0.00000
C	0.81840	0.17657	0.00000
C	1.69675	1.26254	0.00001
C	3.06887	1.06157	0.00002
C	3.57737	-0.22954	0.00001
H	3.10794	-2.32607	0.00000
H	0.68224	-1.97842	-0.00001
H	1.29564	2.26858	0.00001

H	3.73862	1.91110	0.00002
H	4.64746	-0.39061	0.00002
C	-0.61437	0.45132	-0.00001
C	-1.58504	-0.45690	-0.00001
H	-1.49550	-1.53003	-0.00000
H	-0.91184	1.49412	-0.00001
N	-2.97009	-0.03309	-0.00001
O	-3.80262	-0.92082	-0.00001
O	-3.24323	1.15013	-0.00001

**I-4** Energy: -425751.2895114

N	0.85396	1.78966	0.70367
N	0.52143	2.04896	-0.44109
N	0.21628	2.38362	-1.46651
C	0.54231	0.38822	1.17188
C	1.71398	-0.51961	1.06413
O	3.29890	-1.54656	-0.17650
O	1.84340	-0.22180	-1.15617
N	2.28950	-0.76719	-0.09266
H	2.15733	-0.98070	1.92955
H	0.37348	0.53394	2.23984
C	-0.77057	-0.10660	0.57835
C	-1.91118	0.68423	0.71354
C	-0.87784	-1.33238	-0.06774
C	-3.13442	0.25914	0.21551
H	-1.83720	1.64233	1.21649
C	-2.10207	-1.76170	-0.56658
H	0.00294	-1.95032	-0.18304
C	-3.23309	-0.96879	-0.42771
H	-4.01052	0.88413	0.33253
H	-2.16989	-2.71834	-1.06890
H	-4.18551	-1.30452	-0.81727

**I-4-H** Energy: -426050.7686841

N	0.93115	1.81672	0.76218
N	0.62165	2.12957	-0.38222
N	0.36179	2.51822	-1.39647
C	0.55097	0.45127	1.19743
O	2.74871	-1.92690	-0.38730
O	1.81021	-0.17751	-1.19053
N	2.12252	-0.89990	-0.27274
H	0.38875	0.56934	2.27153
C	-0.74254	-0.05745	0.58989
C	-1.83794	0.80477	0.53938
C	-0.89277	-1.36053	0.12731
C	-3.05288	0.37601	0.02867
H	-1.73870	1.81880	0.90890
C	-2.11161	-1.79196	-0.38259
H	-0.07265	-2.06676	0.16281
C	-3.19293	-0.92586	-0.43640
H	-3.89196	1.05852	-0.00288
H	-2.21000	-2.80893	-0.73874
H	-4.14035	-1.26239	-0.83621
C	1.73714	-0.49450	1.11986
H	1.56109	-1.42171	1.65800
H	2.62792	-0.01432	1.52272

**I-5** Energy: -425760.6234951

N	0.63302	1.47204	1.18945
N	1.39198	2.04670	0.35119
N	1.78146	1.36554	-0.70372
C	1.27322	0.02333	-0.53488
H	0.83889	-0.40569	-1.43516
N	2.48169	-0.88202	-0.26809
O	3.00994	-0.83220	0.82112
O	2.88591	-1.56009	-1.18897
C	0.35847	0.10257	0.68701
H	0.64008	-0.63100	1.44283
C	-1.09643	-0.06045	0.32741
C	-1.82862	-1.15985	0.76131
C	-1.72221	0.89785	-0.46899
C	-3.16534	-1.30421	0.40572
H	-1.35103	-1.90660	1.38493
C	-3.05331	0.75375	-0.83011
H	-1.15390	1.75957	-0.80162
C	-3.77970	-0.34891	-0.39161
H	-3.72587	-2.16210	0.75470
H	-3.52826	1.50292	-1.45078
H	-4.82015	-0.45909	-0.66884

**I-6** Energy: -296955.3652313

N	-1.80420	-0.16315	-1.16456
N	-2.77336	0.46482	-0.74899
N	-2.87303	0.42254	0.70561
C	-1.89224	-0.28248	1.09859
H	-1.70572	-0.49208	2.14269
C	-1.06537	-0.75695	-0.04300
H	-1.13673	-1.84434	-0.14810
C	0.38628	-0.33440	-0.02177
C	1.39932	-1.28381	-0.03954
C	0.70599	1.01993	0.02027
C	2.72912	-0.88172	-0.01374
H	1.15044	-2.33714	-0.07462
C	2.03295	1.41993	0.04206
H	-0.08521	1.76157	0.03320
C	3.04676	0.46837	0.02606
H	3.51499	-1.62536	-0.02767
H	2.27697	2.47362	0.07242
H	4.08253	0.78107	0.04409

**I-7** Energy: -748402.9103681

N	-0.88759	-0.11581	1.93182
N	-1.68542	-0.80124	2.56137
N	-2.39152	-1.38080	3.20565
C	-0.90789	-0.37242	0.46731
O	-0.03741	-0.61232	-2.06810
O	0.37181	1.48288	-2.25341
N	0.11559	0.49605	-1.59846
H	-0.52318	-1.37631	0.27386
C	-2.30587	-0.25040	-0.09871
C	-3.03691	0.92296	0.07872
C	-2.88190	-1.31744	-0.77774

C	-4.32472	1.02705	-0.42538
H	-2.60097	1.75308	0.62283
C	-4.17175	-1.21383	-1.28347
H	-2.31425	-2.22968	-0.91633
C	-4.89369	-0.04137	-1.10919
H	-4.88571	1.94151	-0.28354
H	-4.61147	-2.04983	-1.81154
H	-5.89896	0.04038	-1.50154
C	1.51370	0.57746	0.45544
H	1.33444	0.64808	1.53046
C	2.17576	-0.74984	0.16393
C	2.82769	-0.99406	-1.04424
C	2.12474	-1.76975	1.11188
C	3.41602	-2.22566	-1.29575
H	2.87416	-0.21933	-1.80116
C	2.71137	-3.00388	0.86328
H	1.62158	-1.58996	2.05537
C	3.36013	-3.23454	-0.34229
H	3.91906	-2.39743	-2.23865
H	2.66473	-3.78266	1.61360
H	3.82144	-4.19389	-0.53773
N	2.05612	2.94352	0.50328
O	2.76395	3.96155	0.18492
O	1.05039	3.11377	1.27981
C	0.05854	0.65803	-0.11632
H	-0.29111	1.67302	0.06109
C	2.34410	1.74564	0.04754
H	3.19416	1.67613	-0.60829

**I-7-H** Energy: -748702.0953681

N	-0.84424	-0.22556	1.87733
N	-1.62648	-0.95196	2.48439
N	-2.31524	-1.56960	3.10930
C	-0.88486	-0.41047	0.40500
O	-0.04714	-0.49964	-2.15599
O	0.46342	1.58205	-2.21331
N	0.14788	0.56744	-1.62778
H	-0.48493	-1.39451	0.15009
C	-2.28831	-0.27384	-0.14458
C	-3.04708	0.85994	0.13948
C	-2.83928	-1.29103	-0.91478
C	-4.33883	0.97641	-0.35154
H	-2.63223	1.64835	0.75734
C	-4.13298	-1.17453	-1.40689
H	-2.25001	-2.17274	-1.13536
C	-4.88279	-0.04045	-1.12764
H	-4.92209	1.85965	-0.12678
H	-4.55382	-1.97073	-2.00675
H	-5.89107	0.05087	-1.50988
C	1.49051	0.58652	0.46141
H	1.33220	0.69749	1.53320
C	2.16251	-0.74988	0.21891
C	2.76735	-1.05759	-0.99855
C	2.16662	-1.70389	1.23419
C	3.36256	-2.29612	-1.19569
H	2.78045	-0.33725	-1.80828

C	2.75922	-2.94317	1.03706
H	1.70049	-1.47043	2.18410
C	3.35881	-3.24167	-0.17932
H	3.82978	-2.52027	-2.14555
H	2.75516	-3.67350	1.83554
H	3.82388	-4.20642	-0.33394
N	1.84871	3.08074	0.35515
O	2.21383	4.00486	-0.33015
O	1.10450	3.17778	1.30495
C	0.06253	0.66508	-0.13027
H	-0.35222	1.65374	0.05712
C	2.39948	1.72354	0.01538
H	3.34604	1.67193	0.55381
H	2.60042	1.76124	-1.04997

**I-8** Energy: -426057.3493238

N	-1.41640	-2.04254	0.14511
C	-1.26145	0.06266	-0.53378
H	-0.81951	0.50352	-1.42095
N	-2.49118	0.89694	-0.23503
O	-2.96965	0.81008	0.87104
O	-2.93709	1.55460	-1.14260
C	-0.33871	-0.07412	0.68124
H	-0.61466	0.63981	1.45561
C	1.12300	0.06175	0.32648
C	1.81301	1.21435	0.68396
C	1.77651	-0.93845	-0.38793
C	3.14626	1.36892	0.32762
H	1.30778	1.99118	1.24513
C	3.10828	-0.78344	-0.74380
H	1.24723	-1.84344	-0.66453
C	3.79494	0.37092	-0.38685
H	3.67834	2.26680	0.61324
H	3.61092	-1.56480	-1.29845
H	4.83469	0.48937	-0.66213
N	-0.71769	-1.42576	1.08098
H	-0.17920	-2.00459	1.70792
N	-1.77226	-1.29877	-0.79179

**I-9** Energy: -1071048.5464706

N	1.82872	-0.89351	1.52316
N	2.55056	-0.98066	2.51225
N	3.15649	-1.12454	3.43913
C	2.32208	0.08003	0.51532
O	2.35081	1.90764	-1.44607
O	1.21852	0.71586	-2.82096
N	1.68172	0.94314	-1.72237
H	2.26699	1.08977	0.92760
C	3.74709	-0.22027	0.10218
C	4.08775	-1.47833	-0.39041
C	4.73392	0.74765	0.24653
C	5.39914	-1.75803	-0.74497
H	3.32926	-2.24719	-0.48505
C	6.04749	0.46804	-0.10789
H	4.46971	1.72583	0.62969
C	6.38087	-0.78380	-0.60614

H	5.65560	-2.73722	-1.12743	H	-4.98826	0.49950	-1.58169
H	6.80891	1.22838	0.00644	H	-4.61906	3.83264	1.08272
H	7.40399	-1.00294	-0.88235	H	-5.96778	2.50420	-0.51167
C	-0.14887	0.15440	-0.21956	C	1.05233	-0.42342	0.99250
H	-0.30590	-0.62826	0.52300	H	1.44389	0.54233	1.32367
C	-0.33167	1.50056	0.45611	C	1.28079	-1.40942	2.13013
C	-0.36725	2.68675	-0.27595	C	1.55419	-2.75860	1.92562
C	-0.43289	1.56391	1.84317	C	1.17663	-0.93333	3.43563
C	-0.52217	3.90709	0.36565	C	1.72907	-3.61248	3.00760
H	-0.29646	2.67177	-1.35770	H	1.62212	-3.15455	0.91941
C	-0.58873	2.78408	2.48733	C	1.35018	-1.78442	4.51737
H	-0.39167	0.64787	2.42033	H	0.96250	0.11669	3.60216
C	-0.63803	3.95844	1.74885	C	1.62867	-3.12869	4.30474
H	-0.55791	4.81772	-0.21760	H	1.94204	-4.65921	2.83341
H	-0.67382	2.81496	3.56565	H	1.27292	-1.39689	5.52487
H	-0.76482	4.91013	2.24796	H	1.76754	-3.79523	5.14592
N	-0.87683	-1.29640	-2.14218	N	1.11963	-1.41400	-1.37618
O	-1.24571	-1.30632	-3.29290	O	1.45459	-2.53324	-1.69483
O	-0.34095	-2.23135	-1.58853	O	0.24284	-0.78278	-1.92149
C	1.33122	-0.04603	-0.64482	C	-0.42105	-0.15779	0.79975
H	1.44794	-1.01477	-1.12143	C	1.89262	-0.74204	-0.27598
C	-1.18732	-0.05542	-1.33276	H	2.65816	-1.47010	-0.02430
H	-1.16896	0.73906	-2.07410	C	2.59949	0.51287	-0.86520
C	-2.66943	-0.24505	-0.87465	H	3.27942	0.80842	-0.06402
H	-3.18870	-0.60872	-1.76566	C	3.43854	0.10197	-2.06247
C	-2.82777	-1.32107	0.19024	C	4.71925	-0.40579	-1.84864
C	-3.00227	-2.65204	-0.18108	C	2.95691	0.16756	-3.36809
C	-2.81216	-1.00442	1.54614	C	5.50438	-0.83205	-2.91036
C	-3.13234	-3.64820	0.77745	H	5.10697	-0.46114	-0.83743
H	-3.04811	-2.91180	-1.23338	C	3.73976	-0.26135	-4.43310
C	-2.93490	-1.99738	2.50922	H	1.96420	0.55199	-3.56302
H	-2.72082	0.03270	1.84552	C	5.01507	-0.76118	-4.20854
C	-3.09175	-3.32386	2.12731	H	6.49909	-1.21610	-2.72405
H	-3.27256	-4.67646	0.46953	H	3.35019	-0.20193	-5.44125
H	-2.91788	-1.73321	3.55902	H	5.62484	-1.09147	-5.03939
H	-3.19447	-4.09808	2.87665	N	1.58265	2.64367	-0.23334
N	-4.61885	1.16139	-0.61412	O	0.80132	3.63471	-0.46190
O	-5.21046	2.25863	-0.31568	O	2.19234	2.60961	0.89765
O	-5.32781	0.16819	-0.99344	C	1.70441	1.67903	-1.11409
C	-3.31000	1.06108	-0.52872	H	1.10925	1.79384	-2.00236
H	-2.79503	1.93384	-0.17337				

**I-10** Energy: -967623.6505982

C	-0.97393	1.04714	0.68467
O	-2.28213	-1.35466	1.48154
O	-0.86617	-2.33575	0.21053
N	-1.26964	-1.36582	0.81908
H	-0.29849	1.88906	0.80053
C	-2.36051	1.40481	0.36118
C	-3.11991	0.67377	-0.55403
C	-2.90464	2.55772	0.92792
C	-4.41058	1.06851	-0.86513
H	-2.68919	-0.19237	-1.04260
C	-4.20258	2.94387	0.62720
H	-2.30543	3.14779	1.61081
C	-4.95889	2.19822	-0.26738

**I-10-H** Energy: -967918.3550802

C	-1.17329	1.04074	0.80295
O	-2.26523	-1.46873	1.61909
O	-0.96020	-2.27665	0.12470
N	-1.33706	-1.38220	0.85257
H	-0.54395	1.91617	0.92427
C	-2.59923	1.31119	0.58029
C	-3.34758	0.57343	-0.33815
C	-3.20188	2.37008	1.25918
C	-4.68446	0.86969	-0.54672
H	-2.87557	-0.21727	-0.90986
C	-4.54387	2.65653	1.05868
H	-2.61725	2.96205	1.95257
C	-5.28754	1.90546	0.15777
H	-5.25527	0.29752	-1.26601

H	-5.00637	3.47165	1.59928	C	2.12983	4.68763	1.27721
H	-6.33221	2.13485	-0.00646	H	0.51054	3.44967	1.94606
C	0.94176	-0.34526	0.98048	C	3.55132	3.72525	-0.39804
H	1.31496	0.62299	1.31920	H	3.02244	1.77288	-1.08271
C	1.22494	-1.32690	2.11303	C	3.23125	4.78777	0.43731
C	1.44653	-2.68351	1.89734	H	1.86996	5.50760	1.93451
C	1.20918	-0.84061	3.41823	H	4.40470	3.79465	-1.06057
C	1.65891	-3.53743	2.97237	H	3.83536	5.68580	0.43366
H	1.44616	-3.08778	0.89197	C	1.15688	-2.59288	-0.12856
C	1.42219	-1.69260	4.49156	C	1.56245	-3.57447	0.76871
H	1.03135	0.21436	3.59366	C	1.30903	-2.81710	-1.49646
C	1.64900	-3.04494	4.26978	C	2.11284	-4.76588	0.30978
H	1.83169	-4.59016	2.79169	H	1.44689	-3.40510	1.83312
H	1.41501	-1.29914	5.49949	C	1.85735	-4.00436	-1.95539
H	1.81811	-3.71173	5.10503	H	0.99869	-2.06215	-2.21051
N	0.93863	-1.24161	-1.43798	C	2.26057	-4.98209	-1.05203
O	1.21421	-2.35177	-1.81822	H	2.42458	-5.52208	1.01829
O	0.08856	-0.53172	-1.92979	H	1.97069	-4.16829	-3.01899
C	-0.54822	-0.13120	0.84044	H	2.68844	-5.90866	-1.41180
C	1.75620	-0.67062	-0.30796	C	-2.97900	0.39559	0.26001
H	2.46359	-1.46284	-0.08524	C	-3.60803	1.34171	1.06517
C	2.58943	0.50856	-0.85811	C	-3.75241	-0.34002	-0.63131
H	3.25511	0.76471	-0.03076	C	-4.97622	1.55843	0.97805
C	3.45225	0.05085	-2.01942	H	-3.01373	1.91713	1.76669
C	4.70487	-0.49692	-1.75072	C	-5.12373	-0.13606	-0.71310
C	3.01570	0.12588	-3.33962	H	-3.28799	-1.06147	-1.29093
C	5.50714	-0.96393	-2.78044	C	-5.74133	0.81473	0.08888
H	5.05420	-0.55295	-0.72594	H	-5.44493	2.30203	1.60997
C	3.82022	-0.34092	-4.37223	H	-5.70964	-0.71745	-1.41362
H	2.04533	0.54370	-3.57925	H	-6.80965	0.97462	0.02144
C	5.06504	-0.88669	-4.09560	N	2.77931	-0.32695	0.62919
H	6.47917	-1.38350	-2.55693	O	2.85254	-0.29307	1.83732
H	3.46962	-0.27560	-5.39376	O	3.70942	-0.55619	-0.10881
H	5.69078	-1.24781	-4.90113	N	-0.63793	1.54577	-1.42500
N	2.70181	2.86323	-1.59384	O	-1.66788	1.23120	-2.09530
O	2.38114	3.52723	-2.55056	O	0.31832	2.13689	-2.01200
O	3.70107	3.03607	-0.93565	N	-1.65718	-2.30663	0.46002
C	1.77444	1.75495	-1.17923	O	-1.81162	-2.36928	1.65927
H	1.06400	1.64046	-1.98795	O	-2.05367	-3.13450	-0.32732
H	1.26578	2.14819	-0.30152				

**I-11** Energy: -967642.8618947

C	-0.55864	1.25370	-0.12387
C	-1.48667	0.20479	0.44109
C	-0.90035	-1.11463	-0.08065
C	0.56010	-1.30237	0.38666
C	1.42306	-0.07802	0.00968
C	0.80195	1.22562	0.53148
H	-1.32200	0.20213	1.52165
H	0.53447	-1.34027	1.47918
H	1.60933	-0.02441	-1.06138
H	0.62362	1.07006	1.59850
H	-0.99631	-1.18838	-1.16245
C	1.67332	2.46214	0.44286
C	1.36483	3.52923	1.28251
C	2.77527	2.57378	-0.39817

**I-11-H** Energy: -967951.2130636

C	-0.61518	1.35655	0.24332
C	-1.49696	0.18323	0.68173
C	-0.86243	-1.09770	0.13142
C	0.57299	-1.30532	0.62236
C	1.38628	-0.08400	0.18171
C	0.82752	1.22796	0.74094
H	-1.45382	0.12998	1.77185
H	0.55123	-1.30954	1.71436
H	1.50296	-0.04683	-0.90020
H	0.79265	1.13252	1.82856
H	-0.92806	-1.14609	-0.95403
C	1.67739	2.42547	0.37984
C	2.26114	3.18024	1.39186
C	1.88739	2.78803	-0.94993
C	3.04539	4.28430	1.08226

H	2.10035	2.90155	2.42663	C	2.59720	3.98997	-1.30681
C	2.67017	3.88999	-1.25888	H	1.29535	2.45986	-2.03783
H	1.44213	2.21385	-1.75466	C	3.24078	4.53013	-0.19951
C	3.25058	4.64003	-0.24281	H	3.56830	4.36627	1.91522
H	3.49424	4.86430	1.87771	H	2.72521	4.43971	-2.28253
H	2.82715	4.16339	-2.29385	H	3.87178	5.40197	-0.31182
H	3.86099	5.49981	-0.48568	C	0.95432	-2.66985	-0.81812
C	1.17200	-2.60612	0.13699	C	0.54653	-3.82386	-0.14698
C	1.61365	-3.54512	1.06305	C	1.91610	-2.78120	-1.82379
C	1.29381	-2.87981	-1.22461	C	1.07020	-5.06092	-0.48838
C	2.17096	-4.74409	0.63666	H	-0.17050	-3.74511	0.66043
H	1.52044	-3.33568	2.12215	C	2.43939	-4.02085	-2.16469
C	1.84974	-4.07650	-1.65019	H	2.25067	-1.90212	-2.36094
H	0.95495	-2.16128	-1.96270	C	2.01716	-5.16387	-1.50025
C	2.28938	-5.01075	-0.71958	H	0.74683	-5.94548	0.04468
H	2.51098	-5.46768	1.36566	H	3.17712	-4.09141	-2.95320
H	1.93971	-4.28014	-2.70895	H	2.42920	-6.12918	-1.76336
H	2.72299	-5.94428	-1.05326	C	-2.97124	0.22443	-0.38819
C	-2.93765	0.34737	0.25295	C	-4.01871	0.71867	0.38227
C	-3.93757	0.40886	1.21763	C	-3.20275	-0.10001	-1.72319
C	-3.28212	0.43829	-1.09501	C	-5.28171	0.88685	-0.17207
C	-5.26690	0.55951	0.84292	H	-3.84581	0.97021	1.42256
H	-3.67378	0.33847	2.26637	C	-4.46348	0.06543	-2.27732
C	-4.60874	0.58814	-1.46890	H	-2.39229	-0.48740	-2.33114
H	-2.51762	0.39214	-1.86272	C	-5.50594	0.56012	-1.50205
C	-5.60351	0.64902	-0.49991	H	-6.08969	1.26999	0.43745
H	-6.03681	0.60642	1.60164	H	-4.63357	-0.19257	-3.31447
H	-4.86636	0.65727	-2.51744	H	-6.48977	0.68793	-1.93420
H	-6.63842	0.76594	-0.79338	N	2.61004	-0.50662	0.16922
N	2.79246	-0.25009	0.70453	O	2.56227	-0.95664	1.28938
O	2.92994	-0.31595	1.90389	O	3.62384	-0.29175	-0.45105
O	3.68576	-0.30685	-0.10419	N	-1.23873	2.52568	0.38668
N	-1.19926	2.61854	0.83100	O	-1.65564	3.37282	-0.36613
O	-1.25692	2.68971	2.03656	O	-1.23287	2.61119	1.59357
O	-1.57076	3.47167	0.06330	H	-0.74840	1.42157	-1.29363
N	-1.69084	-2.26624	0.60805				
O	-1.77001	-2.43486	1.80260	<b>I-13</b>	Energy: -748404.4010231		
O	-2.21994	-2.95380	-0.23015	N	-0.86444	-1.68568	1.36815
H	-0.65951	1.51514	-0.83285	N	-1.80004	-2.05150	2.06517
				N	-2.60407	-2.39008	2.76761
<b>I-12</b>	Energy: -838846.2406844			C	-1.25508	-1.32038	-0.02615
C	-0.69304	1.25858	-0.21851	O	-0.80887	-1.86447	-2.62162
C	-1.58609	0.09111	0.20834	O	1.14289	-0.85512	-2.68012
C	-0.91322	-1.20366	-0.16010	N	0.10571	-1.20241	-2.01751
C	0.37489	-1.35227	-0.46325	H	-1.61748	-2.21398	-0.53459
C	1.29276	-0.15492	-0.49697	C	-2.36181	-0.27927	-0.04469
C	0.74377	1.06116	0.26054	C	-2.44846	0.71723	0.92303
H	-1.67640	0.13169	1.29891	C	-3.29803	-0.30820	-1.07702
H	1.57818	0.11496	-1.51317	C	-3.44908	1.67829	0.85340
H	0.70227	0.79705	1.31952	H	-1.73219	0.74459	1.73616
H	-1.56223	-2.07197	-0.19031	C	-4.29477	0.65424	-1.14797
C	1.61472	2.28392	0.08697	H	-3.22720	-1.08613	-1.82683
C	2.25902	2.83151	1.19108	C	-4.37287	1.65156	-0.18240
C	1.78928	2.87198	-1.16485	H	-3.50522	2.44948	1.61116
C	3.07118	3.94968	1.04913	H	-5.01718	0.62246	-1.95374
H	2.12222	2.38039	2.16690	H	-5.15350	2.39951	-0.23443

C	1.04091	-0.04128	-0.06716
H	0.66361	0.17348	0.93607
C	2.35872	-0.78552	0.12497
C	3.44023	-0.63455	-0.73860
C	2.48543	-1.65514	1.20749
C	4.62010	-1.33774	-0.52513
H	3.36077	0.02099	-1.59480
C	3.66091	-2.36188	1.41973
H	1.64759	-1.77857	1.88288
C	4.73474	-2.20575	0.55191
H	5.45030	-1.20832	-1.20798
H	3.73960	-3.03138	2.26700
H	5.65344	-2.75430	0.71541
N	0.07851	2.17279	-0.59550
O	-0.69190	2.23172	-1.52680
O	-0.08214	2.74567	0.46214
C	-0.01534	-0.87045	-0.74604
C	1.29107	1.31815	-0.74069
H	2.09196	1.85462	-0.23868
H	1.46708	1.20666	-1.80416

**I-14** Energy: -748412.2803207

C	1.44307	-1.28679	0.82063
C	0.05510	-1.53394	0.20951
H	1.36533	-1.15501	1.89675
N	-0.92968	-1.93433	1.42767
O	-0.65822	-1.60810	2.55940
O	-1.93982	-2.53110	1.12824
N	2.12516	-2.56715	0.51666
N	1.38954	-3.22006	-0.28071
N	0.22284	-2.68784	-0.60565
C	2.22689	-0.13303	0.24847
C	2.58079	0.94604	1.04969
C	2.61087	-0.13451	-1.09166
C	3.28376	2.02162	0.51994
H	2.28882	0.95210	2.09355
C	3.30109	0.94237	-1.62797
H	2.35451	-0.98526	-1.71433
C	3.63666	2.02637	-0.82223
H	3.54920	2.85739	1.15473
H	3.58282	0.93634	-2.67313
H	4.17751	2.86577	-1.23981
C	-0.66258	-0.38934	-0.53188
H	0.06108	-0.09264	-1.29108
C	-1.00683	0.84355	0.28035
C	-0.29791	2.02281	0.06026
C	-2.05501	0.85553	1.20116
C	-0.60683	3.18030	0.76144
H	0.50933	2.02972	-0.66440
C	-2.36350	2.01078	1.90616
H	-2.64756	-0.03605	1.37243
C	-1.63815	3.17552	1.69082
H	-0.04219	4.08558	0.57850
H	-3.17729	2.00143	2.61956
H	-1.88222	4.07654	2.23850
C	-1.87736	-0.91320	-1.29581

H	-1.60363	-1.77835	-1.89607
H	-2.73779	-1.13030	-0.67515
N	-2.33348	0.13796	-2.26524
O	-1.51270	0.60172	-3.02514
O	-3.49937	0.46117	-2.24076

**NH-triazol (12)** Energy: -296986.9947

N	3.17505	0.59391	0.16655
N	3.11209	-0.65041	-0.18422
C	1.91842	1.08104	0.29910
C	1.02288	0.07435	0.01609
H	1.72845	2.09677	0.59942
C	-0.43904	0.02626	0.00706
C	-1.16378	1.20540	-0.16934
C	-1.12398	-1.17608	0.18178
C	-2.54935	1.18039	-0.17126
H	-0.63817	2.14014	-0.31765
C	-2.51069	-1.19829	0.17148
H	-0.57858	-2.09682	0.34702
C	-3.22674	-0.02146	-0.00392
H	-3.10181	2.10030	-0.31026
H	-3.03183	-2.13650	0.30871
H	-4.30856	-0.04018	-0.00912
N	1.82676	-0.97089	-0.27351
H	1.56683	-1.90165	-0.56578

**trifenilbenzeno (13)** Energy: -580674.065

C	1.22551	0.70430	0.04737
C	0.01477	1.39244	0.00315
C	-1.20010	0.71143	-0.03857
C	-1.19032	-0.68200	-0.03525
C	0.00638	-1.39453	0.00827
C	1.20734	-0.68906	0.04915
H	0.01804	2.47557	0.00106
H	-2.12725	-1.22013	-0.11031
H	2.14103	-1.23256	0.12599
C	2.51147	1.44057	0.10568
C	2.62974	2.61680	0.84804
C	3.63132	0.97120	-0.58312
C	3.83402	3.30389	0.90105
H	1.77793	2.98517	1.40619
C	4.83531	1.65869	-0.53206
H	3.55282	0.07128	-1.18063
C	4.94131	2.82779	0.21067
H	3.90908	4.20978	1.48871
H	5.69062	1.28385	-1.07937
H	5.88048	3.36390	0.25154
C	0.00191	-2.87732	0.01083
C	-0.98181	-3.58664	0.70220
C	0.98145	-3.59492	-0.67811
C	-0.98604	-4.97413	0.70521
H	-1.73772	-3.04732	1.25964
C	0.97720	-4.98233	-0.67661
H	1.74063	-3.06192	-1.23721
C	-0.00666	-5.67727	0.01539
H	-1.75202	-5.50706	1.25371

H	1.74014	-5.52170	-1.22306
H	-0.00988	-6.75944	0.01699
C	-2.48147	1.45535	-0.10015
C	-2.59193	2.62942	-0.84707
C	-3.60458	0.99580	0.59000
C	-3.79180	3.32392	-0.90337
H	-1.73747	2.99029	-1.40610
C	-4.80413	1.69072	0.53568
H	-3.53206	0.09778	1.19111
C	-4.90241	2.85753	-0.21173
H	-3.86077	4.22791	-1.49463
H	-5.66206	1.32350	1.08405
H	-5.83810	3.39948	-0.25513

**17** Energy: -619637.6331197

C	1.27002	-1.62727	0.02011
C	-0.10702	-1.70225	-0.06519
N	1.72303	-2.81627	0.50227
N	0.72593	-3.60812	0.71043
N	-0.37593	-2.94963	0.37554
C	2.18710	-0.52500	-0.29172
C	3.34040	-0.34898	0.47397
C	1.93324	0.35114	-1.34568
C	4.21578	0.68954	0.19498
H	3.54007	-1.02893	1.29202
C	2.80747	1.39293	-1.62067
H	1.05837	0.21025	-1.96761
C	3.94973	1.56636	-0.85017
H	5.10503	0.81868	0.79824
H	2.59830	2.06559	-2.44233
H	4.63141	2.37903	-1.06465
C	-1.14365	-0.69439	-0.47165
H	-1.09225	-0.55721	-1.55387
C	-0.92765	0.65214	0.19818
C	-1.06571	1.82203	-0.54046
C	-0.63861	0.73218	1.55742
C	-0.90846	3.06007	0.06968
H	-1.28605	1.76365	-1.60026
C	-0.48032	1.96773	2.16739
H	-0.52410	-0.17526	2.13999
C	-0.61346	3.13460	1.42366
H	-1.01008	3.96438	-0.51590
H	-0.25010	2.02026	3.22344
H	-0.48526	4.09809	1.89931
C	-2.54991	-1.22168	-0.16013
H	-2.78426	-2.11916	-0.73090
H	-2.71478	-1.36873	0.90355
N	-3.55473	-0.20339	-0.60133
O	-3.57419	0.07537	-1.77847
O	-4.27102	0.28611	0.23826
H	-1.26648	-3.41536	0.47398

**TS7** Energy: -425746.8577753

N	-0.58654	1.46281	-1.17850
N	-1.42949	1.89332	-0.45836
N	-2.23547	2.20652	0.29014

C	-0.28613	-0.32531	-0.48686
C	-1.17715	-0.61585	0.54672
O	-3.23178	-1.29184	1.19221
O	-2.86708	-1.00549	-0.91970
N	-2.47140	-0.97853	0.25805
H	-0.95359	-0.56278	1.59730
H	-0.52517	-0.75600	-1.44966
C	1.15777	-0.23489	-0.17238
C	2.08905	-0.76700	-1.06043
C	1.61160	0.37782	0.99674
C	3.44817	-0.70859	-0.77908
H	1.74471	-1.23425	-1.97529
C	2.96728	0.44072	1.27607
H	0.89913	0.82199	1.68170
C	3.89049	-0.10640	0.39037
H	4.16035	-1.13218	-1.47544
H	3.30734	0.92079	2.18462
H	4.94898	-0.05723	0.61050

**TS8** Energy: -425737.5968406

C	0.55994	-0.21049	-0.00501
C	1.54676	-1.22492	0.33429
H	0.08655	-0.41624	-0.96236
H	2.53500	-0.99111	0.69231
N	1.46429	-2.47140	-0.26477
O	0.42412	-2.80882	-0.84593
O	2.42809	-3.24617	-0.17249
N	-0.68205	-0.27703	1.02651
N	-0.34733	-1.11866	1.86684
N	0.53077	-1.85425	2.11880
C	1.10321	1.18708	0.05218
C	1.07663	2.01283	-1.06676
C	1.64109	1.68094	1.24105
C	1.58654	3.30501	-1.00598
H	0.65496	1.64082	-1.99319
C	2.15325	2.96767	1.30410
H	1.65068	1.04854	2.12232
C	2.12796	3.78496	0.17823
H	1.55925	3.93595	-1.88530
H	2.56913	3.33764	2.23267
H	2.52490	4.79067	0.22733

**TS9** Energy: -425755.5957531

N	0.77110	1.45695	0.91151
N	1.42269	1.97767	-0.01310
N	1.63950	1.14145	-1.10831
C	1.21453	-0.04747	-0.73643
H	1.05844	-0.83738	-1.45772
N	2.80621	-1.04699	0.08410
O	2.59267	-2.06054	0.73999
O	3.94373	-0.66394	-0.12955
C	0.40284	0.08442	0.51704
H	0.69463	-0.62228	1.29160
C	-1.08601	-0.03070	0.26018
C	-1.77765	-1.15962	0.68464
C	-1.76833	0.96860	-0.42906

C	-3.13635	-1.29117	0.42417
H	-1.25030	-1.93861	1.22247
C	-3.12489	0.83893	-0.68827
H	-1.23282	1.85058	-0.76079
C	-3.81245	-0.29193	-0.26210
H	-3.66560	-2.17294	0.76162
H	-3.64756	1.62170	-1.22277
H	-4.87129	-0.39120	-0.46280

**TS10** Energy: -748385.3534878

N	-0.86437	0.44853	-1.79932
N	-1.42049	1.49796	-2.09614
N	-1.89762	2.44905	-2.44334
C	-0.97835	0.11118	-0.35090
O	-0.09919	-0.62435	2.10387
O	0.96991	-2.36762	1.34666
N	0.27102	-1.35207	1.15032
H	-0.70805	0.98473	0.24963
C	-2.39626	-0.29839	0.00097
C	-3.03555	-1.31352	-0.70848
C	-3.06832	0.33446	1.03895
C	-4.32957	-1.68823	-0.38145
H	-2.51568	-1.80536	-1.52250
C	-4.36528	-0.04200	1.37038
H	-2.56838	1.11865	1.59469
C	-4.99732	-1.05311	0.66119
H	-4.81981	-2.47632	-0.93845
H	-4.87985	0.45601	2.18208
H	-6.00721	-1.34675	0.91684
C	2.03384	-0.14349	-0.54972
H	1.77319	-0.26500	-1.59309
C	1.90040	1.21733	-0.00571
C	2.08686	1.48904	1.35187
C	1.56018	2.26757	-0.86153
C	1.93700	2.77956	1.83711
H	2.32347	0.68338	2.03418
C	1.41211	3.55838	-0.37590
H	1.41704	2.06444	-1.91600
C	1.59800	3.81712	0.97673
H	2.07969	2.97570	2.89190
H	1.15208	4.36177	-1.05299
H	1.47891	4.82262	1.35897
N	3.15326	-2.25545	-0.62986
O	3.99314	-3.02518	-0.14385
O	2.50591	-2.56285	-1.63885
C	0.02983	-0.97074	-0.12815
H	0.14675	-1.76024	-0.85534
C	2.94350	-1.03022	-0.01898
H	3.49070	-0.89930	0.89746

**TS11** Energy: -296929.7761168

N	0.18646	1.89551	-0.87513
N	0.50280	2.02529	-2.15772
N	1.03659	0.92682	-2.63140
C	1.13009	0.00500	-1.53739
C	0.56716	0.70132	-0.45612

H	2.11778	0.70339	-1.92833
C	1.45602	-1.42123	-1.72203
C	1.81209	-2.19428	-0.61921
C	1.39854	-1.99864	-2.98786
C	2.10466	-3.53921	-0.78313
H	1.86628	-1.74367	0.36385
C	1.69820	-3.34388	-3.14612
H	1.11449	-1.39565	-3.83974
C	2.04991	-4.11560	-2.04643
H	2.37960	-4.13670	0.07581
H	1.65116	-3.79051	-4.13042
H	2.28018	-5.16530	-2.17262
H	0.42402	0.37257	0.55968

**TS12** Energy: -426016.9624115

C	-0.30301	-0.34089	-0.48056
C	-1.23951	-0.36041	0.55509
H	-0.55895	-0.91029	-1.36481
H	-0.99704	-0.34535	1.60325
N	-2.53960	-0.88323	0.29218
O	-2.91310	-0.99254	-0.86696
O	-3.23794	-1.17439	1.25081
N	-1.34096	1.95287	-0.51114
C	1.14044	-0.26395	-0.15377
C	2.05823	-0.93489	-0.95842
C	1.60108	0.47702	0.93587
C	3.41495	-0.88313	-0.66903
H	1.70599	-1.50405	-1.81006
C	2.95586	0.53124	1.22081
H	0.90084	1.02170	1.55849
C	3.86580	-0.15147	0.42088
H	4.11884	-1.41347	-1.29678
H	3.30387	1.10899	2.06688
H	4.92335	-0.10833	0.64577
N	-1.95856	1.76219	0.42624
N	-0.63590	1.33624	-1.35384
H	0.17365	1.86872	-1.67285

**TS13** Energy: -426026.4109101

N	0.66101	1.59757	0.92320
N	1.54787	2.28362	0.31903
N	1.86985	1.71224	-0.82945
C	1.18914	0.56849	-0.92434
H	1.16306	-0.00264	-1.83676
N	2.59318	-1.11740	-0.11989
O	2.02345	-1.54331	0.89949
O	3.64568	-1.60266	-0.46691
C	0.32345	0.39448	0.23683
H	0.87809	-0.48645	0.79007
C	-1.13237	0.03720	0.10583
C	-1.50558	-1.30181	0.12147
C	-2.09286	1.02925	-0.06193
C	-2.83986	-1.64833	-0.03788
H	-0.75283	-2.06868	0.25836
H	-1.80020	2.07197	-0.08098
C	-3.80163	-0.65939	-0.19839

H	-3.12809	-2.69107	-0.02785
H	-4.84263	-0.93046	-0.31498
H	0.32262	1.90292	1.82874
C	-3.42738	0.67823	-0.20736
H	-4.17390	1.45123	-0.33285

**TS14** Energy: -1071036.5818982

N	-1.88532	1.30777	1.15963
N	-2.65467	1.64773	2.05250
N	-3.31087	2.03152	2.87134
C	-2.26521	0.02938	0.50279
O	-2.00013	-2.33147	-0.76626
O	-1.19313	-1.43851	-2.53988
N	-1.52794	-1.39761	-1.37562
H	-2.13007	-0.79277	1.20877
C	-3.69902	0.05122	0.01941
C	-4.13988	1.06761	-0.82624
C	-4.59276	-0.92964	0.43249
C	-5.45711	1.09429	-1.25916
H	-3.45324	1.84667	-1.13758
C	-5.91230	-0.90382	-0.00138
H	-4.25071	-1.72008	1.08949
C	-6.34515	0.10658	-0.84872
H	-5.79171	1.88653	-1.91595
H	-6.60074	-1.67266	0.32415
H	-7.37292	0.12800	-1.18693
C	0.23094	-0.10963	-0.19386
H	0.30705	0.82793	0.36204
C	0.55661	-1.25107	0.74537
C	0.91384	-2.51349	0.27424
C	0.49054	-1.04466	2.12166
C	1.21592	-3.53823	1.15942
H	0.97032	-2.70603	-0.79135
C	0.79080	-2.06893	3.00995
H	0.20878	-0.06697	2.49712
C	1.15947	-3.31841	2.52976
H	1.50450	-4.50833	0.77633
H	0.74066	-1.88846	4.07601
H	1.40138	-4.11691	3.21901
N	1.09802	1.04236	-2.17824
O	1.79523	1.06088	-3.21781
O	0.41030	2.03409	-1.85229
C	-1.26380	-0.12057	-0.64255
H	-1.39786	0.67025	-1.37687
C	1.17899	-0.03593	-1.34855
H	1.54979	-0.91844	-1.84496
C	3.19081	0.38787	-0.58122
H	3.44524	0.46314	-1.63329
C	2.95822	1.65828	0.11747
C	3.02888	2.85278	-0.60281
C	2.65016	1.71149	1.48132
C	2.81793	4.07153	0.02665
H	3.25017	2.81663	-1.66253
C	2.42811	2.92774	2.10552
H	2.57640	0.79652	2.05530
C	2.51677	4.11227	1.38069

H	2.88382	4.98920	-0.54318
H	2.18777	2.95423	3.16050
H	2.34887	5.06198	1.87184
N	3.95961	-1.87381	-0.59905
O	4.41861	-2.84503	0.02192
O	3.76848	-1.92677	-1.82473
C	3.64119	-0.72789	0.09839
H	3.71228	-0.83441	1.16671

**TS15** Energy: -967614.2286816

C	-0.54657	0.96818	0.64121
O	-2.47879	-1.10537	0.93905
O	-0.87429	-2.53419	0.84439
N	-1.27638	-1.36864	0.90156
H	0.15546	1.67610	1.07816
C	-1.77200	1.59918	0.12702
C	-2.52257	1.04419	-0.91216
C	-2.14105	2.83939	0.63970
C	-3.63132	1.70610	-1.40364
H	-2.22082	0.09594	-1.33873
C	-3.26978	3.49661	0.16127
H	-1.54330	3.29080	1.42255
C	-4.01538	2.93167	-0.86031
H	-4.20159	1.27223	-2.21483
H	-3.55275	4.45417	0.57850
H	-4.88748	3.44459	-1.24496
C	1.10737	-0.74581	1.25256
H	1.56738	0.15477	1.67537
C	1.31796	-1.81775	2.31034
C	2.16940	-2.90536	2.15875
C	0.66401	-1.64836	3.53112
C	2.35409	-3.80895	3.20089
H	2.68493	-3.07883	1.22464
C	0.84556	-2.54756	4.56952
H	0.00238	-0.79942	3.66402
C	1.69432	-3.63690	4.40770
H	3.01700	-4.65322	3.06046
H	0.32654	-2.39685	5.50749
H	1.83869	-4.34222	5.21567
N	1.27782	-1.92896	-0.97615
O	1.81008	-3.01397	-1.04811
O	0.29604	-1.60892	-1.60818
C	-0.31839	-0.34563	0.99730
C	1.89233	-0.89677	-0.06657
H	2.88777	-1.28133	0.13938
C	2.05457	0.44045	-0.82409
H	2.58790	1.07123	-0.11106
C	2.98667	0.23339	-2.01297
C	4.36423	0.29626	-1.80792
C	2.51351	-0.05428	-3.29110
C	5.25089	0.08030	-2.85327
H	4.74483	0.52329	-0.81811
C	3.39945	-0.27528	-4.33855
H	1.44860	-0.10661	-3.47633
C	4.76923	-0.20794	-4.12394
H	6.31698	0.14161	-2.67634

H	3.01541	-0.49791	-5.32577
H	5.45747	-0.37541	-4.94217
N	0.82352	2.54026	-1.10779
O	0.01259	3.21168	-1.78408
O	1.58475	3.11216	-0.28731
C	0.79551	1.18223	-1.18200
H	0.13891	0.82401	-1.95548

N	-1.08201	2.80748	0.45389
O	-1.44541	3.54360	-0.43046
O	-1.13985	3.05523	1.63627
N	-0.82356	-1.60826	2.34825
O	0.36173	-1.83899	2.67468
O	-1.73101	-1.76740	3.09266
H	-0.52436	1.47664	-1.02987

**TS16** Energy: -967899.2699444

C	-0.51282	1.46818	0.05875
C	-1.43358	0.38325	0.62490
C	-0.75775	-0.97808	0.48947
C	0.61930	-1.16034	0.22480
C	1.47384	0.05710	-0.00513
C	0.90548	1.34315	0.61390
H	-1.56498	0.61799	1.68280
H	0.82959	-1.51320	1.60098
H	1.69879	0.22664	-1.05787
H	0.83360	1.20507	1.69602
H	-1.43317	-1.75665	0.15311
C	1.76861	2.55186	0.33254
C	2.40396	3.19987	1.38588
C	1.94683	3.02436	-0.96657
C	3.21303	4.30373	1.14725
H	2.26438	2.83880	2.39815
C	2.75129	4.12825	-1.20482
H	1.46151	2.53283	-1.80231
C	3.38735	4.76905	-0.14800
H	3.70363	4.79907	1.97470
H	2.88266	4.48805	-2.21673
H	4.01584	5.62960	-0.33592
C	1.04947	-2.43371	-0.43689
C	0.38261	-3.63226	-0.15998
C	2.13917	-2.47888	-1.30900
C	0.77422	-4.82287	-0.75073
H	-0.45123	-3.65015	0.53132
C	2.53185	-3.67398	-1.89889
H	2.69516	-1.58388	-1.55516
C	1.85208	-4.85101	-1.62679
H	0.23760	-5.73357	-0.51848
H	3.37550	-3.67730	-2.57687
H	2.16009	-5.78073	-2.08620
C	-2.79255	0.41621	-0.03851
C	-3.89733	0.88958	0.65967
C	-2.94269	0.00899	-1.36302
C	-5.14112	0.95437	0.04292
H	-3.78591	1.20581	1.69036
C	-4.18370	0.07068	-1.97756
H	-2.08677	-0.36058	-1.91885
C	-5.28568	0.54482	-1.27456
H	-5.99564	1.32251	0.59524
H	-4.29160	-0.25021	-3.00525
H	-6.25413	0.59323	-1.75474
N	2.85431	-0.13788	0.61903
O	2.90310	-0.59347	1.73823
O	3.80984	0.21324	-0.02825

**Azida + Me-Ph-nitro-olefina (15)**

**Me-Ph-nitro-olefina (15)** Energy: -347297.978

C	2.86299	1.17513	-0.41512
C	1.49593	0.94982	-0.46961
C	0.96909	-0.28921	-0.09579
C	1.84518	-1.30363	0.30176
C	3.20910	-1.07092	0.37174
C	3.72090	0.17112	0.01588
H	3.25984	2.13539	-0.71713
H	0.84034	1.72768	-0.83721
H	1.44646	-2.27570	0.56528
H	3.87423	-1.86091	0.69457
H	4.78696	0.35142	0.06068
C	-0.46319	-0.59242	-0.14757
C	-1.46683	0.24627	0.10823
H	-0.72786	-1.61147	-0.40248
N	-2.82751	-0.30375	-0.08108
O	-3.75192	0.47198	0.05303
O	-2.97353	-1.47459	-0.36591
C	-1.43779	1.65463	0.58958
H	-0.45248	1.88034	0.98855
H	-1.66573	2.35976	-0.21102
H	-2.17778	1.79585	1.37469

**I-4** Energy: -450418.6388776

N	0.57423	1.79442	0.87373
N	0.06398	2.26704	-0.12825
N	-0.40850	2.78977	-0.99966
C	0.44860	0.30173	1.03207
C	1.67728	-0.43454	0.60400
O	3.13871	-0.95598	-1.03155
O	1.47399	0.42539	-1.47370
N	2.09691	-0.32155	-0.63490
H	0.39385	0.19377	2.11611
C	-0.87418	-0.20807	0.47495
C	-2.06034	0.38460	0.90652
C	-0.94163	-1.26669	-0.42302
C	-3.28938	-0.07100	0.45131
H	-2.01728	1.21024	1.60860
C	-2.17124	-1.72676	-0.87930
H	-0.02590	-1.72746	-0.77037
C	-3.34779	-1.13125	-0.44516
H	-4.20075	0.39845	0.79897
H	-2.20828	-2.55117	-1.58004
H	-4.30445	-1.49027	-0.80223
C	2.43584	-1.31971	1.53723
H	2.45802	-2.35317	1.18013

H	3.47744	-1.00309	1.63776
H	1.97636	-1.31022	2.52499

**I-4-H** Energy: -450718.8549981

N	-0.80190	1.81379	-0.53484
N	-0.39745	2.11295	0.58317
N	-0.05194	2.49287	1.57487
C	-0.46684	0.45409	-1.01662
O	-2.16384	-2.11355	0.79304
O	-1.47697	-0.20952	1.49247
N	-1.75231	-0.99126	0.61129
H	-0.43154	0.58019	-2.10182
C	0.90082	-0.03217	-0.56921
C	1.97083	0.86256	-0.61726
C	1.14267	-1.34148	-0.16506
C	3.24792	0.46110	-0.25953
H	1.80194	1.88157	-0.94500
C	2.42401	-1.74489	0.19285
H	0.34847	-2.07607	-0.12957
C	3.47865	-0.84649	0.15004
H	4.06440	1.16987	-0.30371
H	2.59151	-2.76695	0.50608
H	4.47475	-1.16181	0.43127
C	-1.62112	-0.52994	-0.82088
H	-1.41150	-1.44191	-1.37609
C	-2.97511	0.03249	-1.22682
H	-2.91947	0.35803	-2.26463
H	-3.74131	-0.73537	-1.14119
H	-3.23657	0.88684	-0.60597

**I-5** Energy: -450428.6918943

N	-0.56118	1.73904	-0.95598
N	-1.33461	2.13415	-0.02864
N	-1.73215	1.25366	0.85912
C	-1.22295	-0.03667	0.43804
N	-2.48226	-0.76066	-0.14731
O	-2.84090	-0.46301	-1.26691
O	-3.10038	-1.51530	0.57247
C	-0.27973	0.30507	-0.73299
H	-0.55474	-0.26477	-1.62001
C	1.18043	0.06926	-0.43194
C	1.79967	-1.11070	-0.83355
C	1.91881	1.00611	0.28703
C	3.13092	-1.35577	-0.51985
H	1.23368	-1.84384	-1.39747
C	3.24871	0.76452	0.60324
H	1.43981	1.92796	0.59478
C	3.85890	-0.41814	0.20107
H	3.60006	-2.27682	-0.84176
H	3.81147	1.50036	1.16373
H	4.89672	-0.60551	0.44483
C	-0.70435	-0.88106	1.57726
H	-0.43918	-1.88741	1.25146
H	0.18516	-0.39823	1.97737
H	-1.45374	-0.94443	2.36229

**I-6** Energy: -321628.4413500

N	-1.52045	-1.28937	0.93394
N	-2.50373	-1.37359	0.19937
N	-2.72985	-0.16815	-0.56348
C	-1.81142	0.65367	-0.22863
C	-0.90570	0.03303	0.78629
H	-0.99901	0.54602	1.74889
C	0.54699	-0.04180	0.37944
C	1.51895	0.64796	1.09253
C	0.90783	-0.78647	-0.74038
C	2.84765	0.59372	0.68878
H	1.23893	1.22655	1.96415
C	2.23400	-0.84305	-1.13984
H	0.14886	-1.32408	-1.29822
C	3.20618	-0.15152	-0.42527
H	3.60097	1.13270	1.24814
H	2.50989	-1.42573	-2.00884
H	4.24119	-0.19547	-0.73792
C	-1.65466	2.02064	-0.77693
H	-0.67382	2.11344	-1.24761
H	-2.43198	2.23525	-1.50492
H	-1.69565	2.75213	0.03154

**I-7** Energy: -797733.4387291

N	0.84657	1.16865	1.48911
N	0.69159	2.38014	1.39518
N	0.52810	3.48615	1.40034
C	1.16044	0.50048	0.20341
O	0.57074	-0.68997	-2.16997
O	0.48811	-2.61906	-1.26452
N	0.47261	-1.41510	-1.20097
H	0.86281	1.14103	-0.62570
C	2.64606	0.21889	0.09105
C	3.39876	-0.14620	1.20599
C	3.27971	0.33739	-1.14294
C	4.75492	-0.40886	1.08279
H	2.92189	-0.21119	2.17550
C	4.63833	0.07363	-1.26669
H	2.70783	0.64211	-2.01009
C	5.37792	-0.30426	-0.15536
H	5.32807	-0.69106	1.95641
H	5.11801	0.17247	-2.23181
H	6.43683	-0.50693	-0.24967
C	-1.25351	-0.41992	0.34401
H	-1.34367	-0.38826	1.42735
C	-1.74219	0.93844	-0.14292
C	-1.60476	1.43013	-1.44146
C	-2.43338	1.72460	0.78277
C	-2.13832	2.66466	-1.79560
H	-1.06885	0.86123	-2.18695
C	-2.97193	2.95344	0.43122
H	-2.54793	1.36170	1.79812
C	-2.82530	3.43057	-0.86492
H	-2.01381	3.02594	-2.80859
H	-3.50063	3.53988	1.17187
H	-3.23913	4.39056	-1.14501

N	-2.78289	-2.23592	0.85029
O	-3.63869	-3.13084	0.51065
O	-2.55343	-2.06898	2.10774
C	0.26808	-0.76687	0.16926
C	-2.17724	-1.52669	-0.08115
C	-2.54885	-1.79242	-1.50400
H	-1.94035	-1.19973	-2.18526
H	-2.41693	-2.84672	-1.75245
H	-3.59803	-1.54963	-1.69705
C	0.64972	-1.78749	1.22762
H	-0.10681	-2.56679	1.28157
H	1.62107	-2.23322	1.02575
H	0.68302	-1.27529	2.18881

**I-8** Energy: -450727.3878944

N	-1.34698	2.10634	0.08201
C	-1.23185	-0.08230	0.47368
N	-2.46867	-0.79484	-0.10780
O	-3.19713	-0.13419	-0.80820
O	-2.61335	-1.96779	0.13310
C	-0.29951	0.22078	-0.73394
H	-0.57264	-0.39841	-1.58796
C	1.17013	0.05057	-0.43482
C	1.80730	-1.12576	-0.81506
C	1.88546	1.02795	0.25045
C	3.14653	-1.32663	-0.50994
H	1.25347	-1.88702	-1.35234
C	3.22479	0.82808	0.55347
H	1.39867	1.94818	0.55268
C	3.85715	-0.34961	0.17477
H	3.63537	-2.24344	-0.81213
H	3.77461	1.59299	1.08584
H	4.90221	-0.50330	0.40947
N	-0.69591	1.60423	-0.96372
H	-0.12404	2.25651	-1.48032
N	-1.69956	1.24649	0.90831
C	-0.67609	-0.88718	1.61678
H	-0.29866	-1.84744	1.27270
H	0.14063	-0.32516	2.06609
H	-1.45139	-1.04788	2.36290

**Me-NH-triazol (16)** Energy: -321656.4549917

N	3.03755	-0.02332	0.01918
N	2.81045	-1.26833	-0.25808
C	1.85867	0.64024	0.14209
C	0.84047	-0.26758	-0.07040
C	-0.61735	-0.14875	-0.04366
C	-1.22877	1.03877	-0.44773
C	-1.41328	-1.21173	0.38757
C	-2.61004	1.16046	-0.41714
H	-0.62209	1.86071	-0.80454
C	-2.79399	-1.08870	0.40929
H	-0.95300	-2.13120	0.72763
C	-3.39608	0.09794	0.00972
H	-3.07322	2.08530	-0.73499
H	-3.40030	-1.91850	0.74790

H	-4.47363	0.19389	0.03126
N	1.49745	-1.42484	-0.30886
H	1.11000	-2.32791	-0.54054
C	1.79872	2.08953	0.48028
H	1.72300	2.70785	-0.41587
H	0.93699	2.30707	1.11108
H	2.70394	2.37713	1.01226

**TS7** Energy: -450412.1363767

N	-0.51562	1.71497	-1.02844
N	-1.47549	1.98436	-0.38102
N	-2.39245	2.13840	0.28536
C	-0.19617	-0.15726	-0.59872
C	-1.11368	-0.60920	0.35931
O	-3.20527	-1.41397	0.68729
O	-2.66794	-0.79013	-1.31209
N	-2.37195	-0.94276	-0.11004
H	-0.42956	-0.45299	-1.61233
C	1.25793	-0.10999	-0.29708
C	2.11604	-0.94865	-1.00392
C	1.79276	0.74181	0.66859
C	3.47952	-0.95643	-0.73525
H	1.71178	-1.60248	-1.76759
C	3.15300	0.73881	0.93525
H	1.13532	1.42084	1.19760
C	4.00098	-0.11413	0.23631
H	4.13293	-1.61672	-1.29082
H	3.55520	1.40734	1.68558
H	5.06323	-0.11412	0.44358
C	-0.89006	-0.78117	1.82755
H	0.15449	-0.60628	2.07158
H	-1.50175	-0.09600	2.41833
H	-1.14917	-1.79427	2.13918

**TS8** Energy: -450404.2439121

C	-0.27042	0.23500	-0.69106
C	-1.17220	-0.29685	0.34048
H	-0.50297	-0.22383	-1.65005
N	-2.33121	-0.90257	-0.12251
O	-2.71755	-0.71332	-1.29078
O	-2.99686	-1.60852	0.65532
N	-0.55144	1.78151	-0.95208
N	-1.47796	2.07949	-0.18839
N	-2.17707	1.61009	0.62237
C	1.19663	0.06013	-0.38834
C	1.83821	-1.11130	-0.78571
C	1.92748	1.02034	0.30542
C	3.17837	-1.32363	-0.49227
H	1.27821	-1.86356	-1.33008
C	3.26845	0.81104	0.60238
H	1.43894	1.93815	0.60759
C	3.89865	-0.36129	0.20494
H	3.66122	-2.23882	-0.81067
H	3.82309	1.56712	1.14373
H	4.94437	-0.52262	0.43295
C	-0.74396	-0.66585	1.72480

H	-0.39954	-1.70314	1.78832
H	0.07500	-0.01928	2.03527
H	-1.56645	-0.54446	2.42710

**TS10** Energy: -797714.9696257

N	-1.07676	1.09375	-1.38971
N	-1.37694	2.26560	-1.21549
N	-1.62539	3.35520	-1.14506
C	-1.18472	0.25918	-0.16233
O	-0.18021	-1.08467	1.93953
O	0.62602	-2.68674	0.72982
N	0.04650	-1.59750	0.82150
H	-0.90011	0.85025	0.70662
C	-2.60995	-0.22960	0.03287
C	-3.39382	-0.62318	-1.05049
C	-3.14364	-0.30300	1.31698
C	-4.68297	-1.09640	-0.85036
H	-2.99523	-0.54441	-2.05426
C	-4.43445	-0.77652	1.51704
H	-2.53966	0.00935	2.15895
C	-5.20593	-1.17783	0.43478
H	-5.28241	-1.39774	-1.69989
H	-4.83898	-0.82546	2.51997
H	-6.21251	-1.54426	0.58982
C	1.80755	-0.09429	-0.46560
H	1.74031	-0.19527	-1.54204
C	1.66389	1.30772	0.00331
C	1.36553	1.66945	1.31892
C	1.83735	2.32606	-0.93868
C	1.26827	3.00745	1.68114
H	1.17090	0.89946	2.05272
C	1.74987	3.66139	-0.57574
H	2.04352	2.06141	-1.96913
C	1.46930	4.00790	0.74052
H	1.03013	3.26596	2.70508
H	1.89427	4.43151	-1.32264
H	1.39523	5.04910	1.02653
N	3.16980	-2.04383	-0.63476
O	3.97968	-2.83950	-0.12560
O	2.80300	-2.20050	-1.81551
C	-0.19641	-0.87809	-0.33665
C	2.72346	-0.97274	0.12874
C	3.32874	-0.87580	1.49390
H	3.14760	0.10414	1.92375
H	2.92921	-1.63039	2.17355
H	4.40657	-1.02970	1.43666
C	-0.31616	-1.69045	-1.59468
H	0.53211	-2.35466	-1.70580
H	-1.23768	-2.28072	-1.59183
H	-0.34736	-1.01744	-2.45142

**TS11** Energy: -321600.7022331

N	0.24843	1.91145	-0.88974
N	0.66409	2.05443	-2.13801
N	1.20719	0.95054	-2.58985
C	1.19608	0.01386	-1.50155

C	0.56662	0.70052	-0.44618
H	2.22453	0.69891	-1.83716
C	1.49389	-1.41610	-1.69595
C	1.95841	-2.18513	-0.63031
C	1.29794	-2.00592	-2.94326
C	2.21707	-3.53544	-0.81108
H	2.13117	-1.72619	0.33449
C	1.56339	-3.35579	-3.11910
H	0.93366	-1.40616	-3.76653
C	2.02037	-4.12252	-2.05467
H	2.57854	-4.12781	0.01893
H	1.40763	-3.81059	-4.08841
H	2.22386	-5.17608	-2.19407
C	0.24273	0.22742	0.92496
H	-0.17172	-0.78070	0.89499
H	1.13588	0.20275	1.55060
H	-0.47979	0.90005	1.38119

**TS12** Energy: -450683.4923163

C	-0.21717	-0.15491	-0.61005
C	-1.18581	-0.39704	0.37355
H	-0.46274	-0.52808	-1.59546
N	-2.45742	-0.85796	-0.14245
O	-2.74196	-0.63518	-1.31116
O	-3.21268	-1.42803	0.62672
N	-1.35256	2.08535	-0.26906
C	1.23415	-0.14979	-0.29284
C	2.06389	-1.04968	-0.95837
C	1.79435	0.72928	0.63430
C	3.42416	-1.08908	-0.68392
H	1.63955	-1.72414	-1.69204
C	3.15377	0.69498	0.90303
H	1.16718	1.45275	1.14277
C	3.97170	-0.21816	0.24785
H	4.05615	-1.79671	-1.20425
H	3.57608	1.38487	1.62172
H	5.03286	-0.24378	0.45787
N	-2.02646	1.67936	0.55426
N	-0.55370	1.68734	-1.15545
H	0.24882	2.30387	-1.28486
C	-0.94600	-0.71551	1.81509
H	-0.90504	-1.79577	1.96771
H	-0.00127	-0.28885	2.13792
H	-1.74176	-0.31763	2.44116

**TS13** Energy: -450700.7584590

N	-0.53821	1.42344	-1.24730
N	-1.29828	2.24558	-0.66150
N	-1.58590	1.82496	0.56980
C	-1.00701	0.64540	0.74952
N	-2.73583	-0.95638	-0.13226
O	-2.12580	-1.70404	-0.91850
O	-3.89177	-1.22687	0.14982
C	-0.22204	0.27453	-0.44384
H	-0.74950	-0.62547	-0.88138
C	1.24683	-0.02715	-0.26028

C	1.67649	-1.34689	-0.31716
C	2.15078	0.99623	0.00717
C	3.01564	-1.64472	-0.10321
H	0.96519	-2.13607	-0.52821
H	1.81311	2.02511	0.05469
C	3.92104	-0.62553	0.15793
H	3.35038	-2.67249	-0.14721
H	4.96535	-0.85815	0.31921
H	-0.23955	1.60736	-2.19979
C	3.48875	0.69437	0.21090
H	4.19323	1.48979	0.41419
C	-0.97291	-0.05120	2.04690
H	-0.83461	-1.12120	1.90983
H	-0.11865	0.33526	2.61201
H	-1.88223	0.14971	2.60741

### **$\alpha$ -Nitro-olefina**

**$\alpha$ -nitro-olefina** Energy: -322625.6015958

C	-2.59942	0.88715	-0.49791
C	-1.24061	1.16745	-0.45722
C	-0.34931	0.24536	0.08625
C	-0.83259	-0.96541	0.58377
C	-2.18920	-1.24166	0.54226
C	-3.07553	-0.31670	0.00135
H	-3.28314	1.60752	-0.92711
H	-0.86519	2.09968	-0.85984
H	-0.14833	-1.68804	1.00898
H	-2.55703	-2.18052	0.93457
H	-4.13433	-0.53753	-0.03319
C	1.07767	0.59994	0.18781
C	1.58244	1.76315	0.56538
H	0.91938	2.56224	0.86549
H	2.64847	1.93403	0.57930
N	2.05475	-0.44763	-0.21719
O	1.64940	-1.34228	-0.92535
O	3.20013	-0.34518	0.16060

### **Benzil Azida**

**TS18** Energy: -595659.6333519

N	-0.78983	0.70911	-1.09676
N	-1.54392	1.70263	-0.98761
N	-2.16958	2.61678	-0.98599
C	2.61157	-0.13448	-0.11415
C	2.72645	-0.79328	1.11518
C	3.52559	-1.91806	1.24434
H	2.18519	-0.41953	1.97341
C	4.12042	-1.77331	-1.07373
C	4.22573	-2.41652	0.15134
H	3.59718	-2.41327	2.20440
H	4.66624	-2.14378	-1.93195
H	4.84907	-3.29485	0.25613
C	0.90735	1.19450	-1.44477
H	1.09280	0.51378	-2.26530
H	0.68133	2.20889	-1.75153

C	1.71833	1.01932	-0.30845
C	3.32716	-0.64160	-1.20251
H	3.27540	-0.13603	-2.15908
O	2.28826	2.00917	1.66755
O	0.55004	2.72557	0.60053
N	1.52666	1.95199	0.69552
C	-0.94456	-0.30511	-0.01258
H	-0.30776	-1.12715	-0.33397
H	-0.54547	0.11220	0.91354
C	-2.37703	-0.72480	0.14420
C	-3.14132	-0.22434	1.19281
C	-2.95819	-1.59360	-0.77742
C	-4.47547	-0.59134	1.32345
H	-2.69019	0.44939	1.91205
C	-4.28848	-1.95950	-0.64728
H	-2.36282	-1.98347	-1.59470
C	-5.04874	-1.45813	0.40437
H	-5.06328	-0.20116	2.14378
H	-4.73347	-2.63833	-1.36284
H	-6.08675	-1.74661	0.50638

**TS19** Energy: -595658.7079185

N	-0.79360	-0.12191	0.62144
N	-0.68948	-0.27846	-0.63056
N	-0.02898	-0.40852	-1.52508
C	2.73681	0.22992	0.13236
C	4.07676	-0.10663	-0.09483
C	5.02582	0.88158	-0.31727
H	4.37525	-1.14267	-0.09238
C	3.34650	2.57248	-0.09362
C	4.67191	2.22375	-0.32035
H	6.05607	0.59420	-0.48570
H	3.04797	3.61295	-0.09710
H	5.41717	2.98787	-0.49771
C	0.60703	-0.44998	1.35237
H	0.78740	0.43690	1.95018
H	0.32794	-1.30625	1.96081
C	1.67401	-0.74119	0.42399
C	2.39517	1.59032	0.12788
H	1.36465	1.88742	0.28724
O	2.63247	-2.47130	-0.72101
O	0.71145	-2.77751	0.21779
N	1.69146	-2.04780	-0.04025
C	-2.05416	-0.52073	1.28752
H	-2.07911	-1.60995	1.35538
H	-1.97193	-0.10461	2.28982
C	-3.25160	0.02068	0.56021
C	-4.02037	-0.81667	-0.24018
C	-3.58347	1.36936	0.66623
C	-5.11541	-0.31099	-0.93002
H	-3.76403	-1.86627	-0.32175
C	-4.67455	1.87410	-0.02354
H	-2.98508	2.02097	1.29220
C	-5.44203	1.03328	-0.82262
H	-5.71200	-0.96812	-1.54884
H	-4.93039	2.92178	0.06432

H	-6.29555	1.42755	-1.35846
<b>TS20</b> Energy: -595651.9933055			
C	1.64061	-1.04903	0.26676
N	-0.41522	-0.38514	0.38092
N	-0.64634	-0.99880	1.44232
N	-0.06082	-1.57565	2.26028
C	2.35215	0.24510	0.11440
C	3.40501	0.41208	-0.78494
C	2.03716	1.28464	0.98805
C	4.11277	1.60466	-0.81751
H	3.67696	-0.38864	-1.45781
C	2.75178	2.47337	0.95784
H	1.22289	1.16416	1.69142
C	3.78884	2.63946	0.05028
H	4.92564	1.72162	-1.52229
H	2.49186	3.27141	1.64088
H	4.34296	3.56843	0.02033
N	1.31485	-1.81591	-0.94463
O	1.45918	-1.28308	-2.02584
O	0.85847	-2.93519	-0.80645
C	1.69068	-1.77934	1.44732
H	1.62908	-2.85547	1.39875
H	2.26981	-1.35915	2.25741
C	-1.33913	-0.56639	-0.75294
H	-0.82399	-0.11072	-1.59680
H	-1.48206	-1.63109	-0.95398
C	-2.65772	0.11945	-0.50317
C	-3.76512	-0.61806	-0.10126
C	-2.76694	1.49983	-0.64516
C	-4.97408	0.01738	0.15465
H	-3.68263	-1.69308	0.00894
C	-3.97257	2.13557	-0.38841
H	-1.90330	2.07502	-0.95842
C	-5.07858	1.39420	0.01217
H	-5.83318	-0.56395	0.46314
H	-4.05161	3.20872	-0.50387
H	-6.02013	1.88975	0.20994
<b>I-15</b> Energy: -595702.5420139			
N	-0.41585	1.00117	0.15317
N	-0.31205	0.81359	1.50137
N	0.85735	0.68460	1.87206
C	0.84407	1.29682	-0.39312
H	1.02692	0.91732	-1.39406
C	1.76936	0.74940	0.70091
H	2.58950	1.43145	0.91677
C	2.31005	-0.62175	0.36743
C	1.50772	-1.75274	0.48575
C	3.61126	-0.74686	-0.10669
C	2.00420	-2.99787	0.12651
H	0.49638	-1.66448	0.86517
C	4.10689	-1.99313	-0.46517
H	4.23750	0.13288	-0.19508
C	3.30356	-3.11982	-0.34995
H	1.37633	-3.87402	0.22218

H	5.12153	-2.08336	-0.83023
H	3.69018	-4.09193	-0.62657
N	1.07254	2.82472	-0.51750
O	0.26695	3.56785	-0.01652
O	2.07404	3.15684	-1.10388
C	-1.71612	1.32729	-0.40962
H	-1.54051	1.57947	-1.45671
H	-2.12206	2.21458	0.07774
C	-2.68177	0.17172	-0.30617
C	-2.30522	-1.10066	-0.73011
C	-3.96273	0.37072	0.19206
C	-3.19934	-2.15761	-0.65729
H	-1.30491	-1.26095	-1.11666
C	-4.86264	-0.68702	0.26294
H	-4.25823	1.35659	0.53108
C	-4.48250	-1.95216	-0.16055
H	-2.89750	-3.14272	-0.98905
H	-5.85752	-0.52138	0.65559
H	-5.18021	-2.77740	-0.10219
<b>I-16</b> Energy: -595662.3274496			
N	-0.74799	0.56405	-1.01232
N	-1.51890	1.57157	-0.99383
N	-2.22348	2.41487	-1.05142
C	2.65592	-0.11237	-0.10964
C	3.03144	-0.54942	1.16829
C	3.96288	-1.56354	1.32787
H	2.58578	-0.08660	2.03603
C	4.18971	-1.74762	-1.04892
C	4.54873	-2.17093	0.22321
H	4.23017	-1.88550	2.32663
H	4.64185	-2.20136	-1.92169
H	5.27742	-2.96029	0.35325
C	0.69233	0.85472	-1.46256
H	0.91797	0.02938	-2.13088
H	0.61813	1.78058	-2.03025
C	1.62975	0.91360	-0.32567
C	3.25937	-0.73148	-1.21228
H	3.01694	-0.40337	-2.21554
O	2.16535	2.15627	1.50787
O	0.41259	2.68334	0.32048
N	1.42004	1.92929	0.52451
C	-0.97491	-0.40907	0.10311
H	-0.36596	-1.26517	-0.18345
H	-0.57505	0.02720	1.01903
C	-2.42815	-0.75582	0.22872
C	-3.18244	-0.22885	1.27112
C	-3.03335	-1.58769	-0.71140
C	-4.53391	-0.53428	1.37783
H	-2.71120	0.41745	2.00229
C	-4.38118	-1.89046	-0.60526
H	-2.44402	-1.99815	-1.52296
C	-5.13227	-1.36370	0.44060
H	-5.11565	-0.12457	2.19277
H	-4.84691	-2.54002	-1.33447
H	-6.18428	-1.60333	0.52370

**I-17** Energy: -595701.6944475

N	0.23461	-0.66223	1.19685
N	1.06631	-1.39177	1.89744
N	2.11236	-1.71466	1.28536
C	2.04228	-1.16187	-0.08036
H	2.96543	-0.67137	-0.37168
N	1.92636	-2.37373	-0.98624
O	0.84166	-2.89790	-1.08215
O	2.94195	-2.76460	-1.50679
C	0.78222	-0.29696	-0.11069
H	0.10099	-0.62478	-0.89655
C	1.04138	1.18466	-0.22355
C	0.49917	1.90827	-1.27791
C	1.81244	1.83619	0.73647
C	0.73361	3.27411	-1.38051
H	-0.11142	1.40300	-2.01694
C	2.04573	3.19885	0.63483
H	2.22685	1.27749	1.56941
C	1.50684	3.91927	-0.42583
H	0.30833	3.83263	-2.20392
H	2.64553	3.70023	1.38286
H	1.68791	4.98326	-0.50389
C	-0.93547	-0.04421	1.79089
H	-1.12465	-0.57929	2.72095
H	-0.72399	1.00116	2.03075
C	-2.11382	-0.13044	0.85196
C	-2.55478	-1.37078	0.39562
C	-2.75409	1.02313	0.41790
C	-3.62825	-1.45403	-0.47748
H	-2.04818	-2.27154	0.72397
C	-3.83381	0.94179	-0.45470
H	-2.40353	1.99018	0.75978
C	-4.27142	-0.29594	-0.90305
H	-3.96576	-2.42123	-0.82667
H	-4.32698	1.84604	-0.78689
H	-5.10917	-0.36109	-1.58506

**Fenil Azida**

**TS17** Energy: -570992.5512739

N	-1.19187	-0.52667	0.41012
N	-0.69542	0.04521	1.41658
N	0.24364	0.57571	1.77084
C	-2.59405	-0.49548	0.18063
C	-3.06953	-1.28668	-0.85764
C	-3.45474	0.30251	0.92587
C	-4.42360	-1.27149	-1.15539
H	-2.38360	-1.90758	-1.41871
C	-4.80870	0.29343	0.62810
H	-3.07188	0.91802	1.72985
C	-5.29647	-0.48712	-0.41263
H	-4.79670	-1.88366	-1.96546
H	-5.48323	0.90660	1.21071
H	-6.35329	-0.48446	-0.64265
C	2.37193	-0.13727	-0.20834

C	3.60396	0.36213	-0.63449
C	4.75935	-0.38835	-0.46824
H	3.66108	1.33419	-1.10062
C	3.48698	-2.15525	0.53573
C	4.70917	-1.64611	0.11805
H	5.70565	0.01394	-0.80630
H	3.43127	-3.13374	0.99465
H	5.61435	-2.22484	0.24681
C	-0.01881	-0.08207	-0.98734
H	0.14983	-1.08032	-1.36592
H	-0.73551	0.51922	-1.53009
C	1.08412	0.55905	-0.42190
C	2.33128	-1.40630	0.37508
H	1.38335	-1.81297	0.71000
O	1.99103	2.62916	-0.01575
O	-0.07995	2.52643	-0.55715
N	1.00146	1.99500	-0.33810

**TS18** Energy: -570994.0866785

N	1.83008	0.02867	-1.18109
N	3.02932	-0.20805	-0.87988
N	4.07919	-0.50239	-0.70071
C	1.21794	1.15410	-0.51284
C	1.46322	1.40762	0.82634
C	0.29542	1.88244	-1.24559
C	0.77859	2.44753	1.44044
H	2.15921	0.79124	1.38289
C	-0.39320	2.90682	-0.61430
H	0.12240	1.64360	-2.28668
C	-0.14965	3.19145	0.72429
H	0.96128	2.66249	2.48460
H	-1.11915	3.48431	-1.17051
H	-0.68850	3.99311	1.21135
C	-1.35784	-1.03861	-0.09484
C	-1.88183	-0.25168	0.93729
C	-3.17841	0.23244	0.87012
H	-1.26147	-0.01278	1.78994
C	-3.47658	-0.83066	-1.25825
C	-3.98345	-0.05087	-0.22819
H	-3.56051	0.84499	1.67718
H	-4.09293	-1.06698	-2.11625
H	-4.99518	0.33008	-0.27737
C	0.86817	-1.39747	-1.26133
H	0.33885	-1.20828	-2.18700
H	1.65930	-2.13226	-1.36435
C	0.04306	-1.48735	-0.10486
C	-2.18051	-1.32324	-1.18857
H	-1.80598	-1.94636	-1.99189
O	0.09138	-2.01121	2.11220
O	1.95862	-1.86810	1.02206
N	0.70327	-1.80448	1.05248

**TS20** Energy: -570990.0768133

C	0.85003	0.96585	0.62063
N	-0.62585	0.60971	-1.00228
N	-0.71803	1.83227	-1.27301

N	-0.17907	2.81996	-0.98718
C	-1.78377	-0.14694	-0.73844
C	-1.61961	-1.52923	-0.70386
C	-3.02030	0.43274	-0.45553
C	-2.70195	-2.33561	-0.39028
H	-0.64548	-1.94848	-0.92039
C	-4.09734	-0.38539	-0.15954
H	-3.13260	1.50946	-0.48094
C	-3.94130	-1.76727	-0.12374
H	-2.57845	-3.40985	-0.36130
H	-5.06236	0.05745	0.04786
H	-4.78730	-2.39954	0.11053
C	1.94497	0.06142	0.19888
C	2.60130	-0.78738	1.09014
C	2.40798	0.15266	-1.11374
C	3.68841	-1.53821	0.66620
H	2.26953	-0.85954	2.11562
C	3.49758	-0.59564	-1.53246
H	1.90550	0.80753	-1.81490
C	4.13907	-1.44843	-0.64399
H	4.18753	-2.19340	1.36816
H	3.83985	-0.51625	-2.55591
H	4.98575	-2.03803	-0.97016
N	-0.14610	0.47863	1.57437
O	-0.14161	-0.69901	1.86858
O	-0.98146	1.26728	1.98025
C	0.93678	2.34687	0.48601
H	0.41118	2.96849	1.19483
H	1.86358	2.73932	0.09112

**I-15** Energy: -571035.8520076

N	1.28190	0.19702	0.23931
N	0.80015	0.79537	1.31316
N	-0.43096	0.99381	1.27529
C	2.63096	-0.17423	0.13788
C	3.04381	-0.92758	-0.95733
C	3.55073	0.21104	1.11386
C	4.37778	-1.29635	-1.07138
H	2.33654	-1.22815	-1.71809
C	4.87558	-0.16750	0.98367
H	3.22547	0.79966	1.95888
C	5.29916	-0.92141	-0.10592
H	4.69088	-1.88199	-1.92563
H	5.58553	0.13340	1.74299
H	6.33711	-1.21042	-0.19924
C	-0.96420	0.51770	-0.02288
N	-1.26617	1.86676	-0.74316
O	-0.35473	2.38403	-1.34369
O	-2.36025	2.34330	-0.58989
C	0.22182	-0.16863	-0.68994
H	0.09091	-1.25050	-0.71533
H	0.42410	0.20977	-1.68931
C	-2.23370	-0.27627	0.09080
C	-2.97304	-0.27626	1.26688
C	-2.67298	-1.01162	-1.00679
C	-4.14597	-1.01560	1.34472

H	-2.63034	0.29781	2.11626
C	-3.84719	-1.74409	-0.92737
H	-2.10223	-1.01207	-1.92862
C	-4.58466	-1.74803	0.25050
H	-4.71744	-1.01752	2.26345
H	-4.18459	-2.31312	-1.78337
H	-5.49906	-2.32318	0.31424

**I-16** Energy: -570994.6942514

N	1.78882	-0.13010	-1.11062
N	2.97086	-0.49126	-0.82758
N	4.00502	-0.83269	-0.66574
C	1.32576	1.07984	-0.45357
C	1.48602	1.23063	0.91324
C	0.63768	1.99351	-1.23168
C	0.95359	2.36129	1.51620
H	1.99593	0.46802	1.49063
C	0.09684	3.11014	-0.61053
H	0.52828	1.82902	-2.29530
C	0.25857	3.29454	0.75727
H	1.06899	2.50219	2.58221
H	-0.44590	3.83789	-1.19807
H	-0.16298	4.16886	1.23485
C	-1.47253	-0.94139	-0.12102
C	-2.00461	-0.22929	0.96155
C	-3.28336	0.30184	0.90081
H	-1.40356	-0.09234	1.84903
C	-3.55222	-0.56666	-1.31679
C	-4.06576	0.13821	-0.23717
H	-3.67042	0.85460	1.74770
H	-4.15041	-0.71008	-2.20760
H	-5.06429	0.55326	-0.27927
C	0.76779	-1.30471	-1.30563
H	0.21821	-1.00591	-2.19237
H	1.39915	-2.16372	-1.51892
C	-0.09212	-1.44185	-0.12859
C	-2.27289	-1.10152	-1.25757
H	-1.89777	-1.66472	-2.10368
O	-0.06838	-2.05823	2.06334
O	1.79238	-2.05421	0.92672
N	0.53475	-1.86382	0.98269

**I-17** Energy: -571035.6088439

N	-0.56941	-1.10238	-0.37389
N	-0.82471	-2.22810	-1.11762
N	0.20299	-2.74826	-1.55213
C	-1.63302	-0.24244	-0.02404
C	-1.50435	0.67023	1.01953
C	-2.81922	-0.30073	-0.75456
C	-2.55900	1.51945	1.32236
H	-0.59633	0.71703	1.60154
C	-3.87155	0.53879	-0.42477
H	-2.91179	-0.99762	-1.57459
C	-3.74828	1.45633	0.61021
H	-2.44672	2.22773	2.13272
H	-4.79003	0.48086	-0.99409

H	-4.56899	2.11619	0.85697
C	0.82974	-0.95068	-0.15529
N	1.18839	-1.51951	1.26650
O	0.31249	-1.57685	2.08932
O	2.33839	-1.84077	1.44228
C	1.37340	-1.94069	-1.18591
H	1.72334	-1.42716	-2.08231
H	2.17864	-2.55751	-0.79852
C	1.35429	0.46834	-0.25227
C	1.01833	1.17846	-1.40322
C	2.11651	1.08004	0.73425
C	1.44710	2.48497	-1.56786
H	0.40853	0.71184	-2.16812
C	2.54366	2.39184	0.56503
H	2.38821	0.55585	1.64044
C	2.21317	3.09573	-0.58225
H	1.17867	3.02692	-2.46479
H	3.13655	2.85980	1.33943
H	2.54727	4.11691	-0.70859

### Metil Azida

**TS18** Energy: -450679.9059993

N	-2.04792	-1.29100	0.21750
N	-3.22534	-0.87994	0.13120
N	-4.25989	-0.53772	-0.07123
C	1.27983	0.07930	-0.29454
C	1.90000	0.56683	0.86139
C	3.21714	0.24534	1.14820
H	1.34430	1.20161	1.53770
C	3.34367	-1.06507	-0.85555
C	3.94668	-0.57364	0.29351
H	3.67563	0.63196	2.04952
H	3.90088	-1.69668	-1.53548
H	4.97524	-0.82182	0.52043
C	-1.01827	-0.63059	-1.10325
H	-0.56348	-1.56016	-1.41990
H	-1.83251	-0.29560	-1.73511
C	-0.13634	0.34138	-0.59884
C	2.02719	-0.73662	-1.14858
H	1.57836	-1.10706	-2.06215
O	-0.03300	2.53796	0.01170
O	-1.96928	1.62453	-0.28328
N	-0.72241	1.55466	-0.28088
C	-1.45480	-1.21719	1.56575
H	-0.47734	-1.68302	1.48638
H	-1.34973	-0.17904	1.88043
H	-2.07479	-1.77066	2.26621

**TS19** Energy: -450679.3857230

N	-2.20803	-1.15077	-0.08162
N	-2.03585	-0.75238	1.10287
N	-1.40471	-0.20610	1.84978
C	1.15624	0.04209	-0.21683
C	2.24629	0.91964	-0.26806
C	3.54293	0.44624	-0.12147

H	2.07765	1.97236	-0.42783
C	2.72043	-1.78724	0.12924
C	3.79184	-0.90455	0.07876
H	4.36765	1.14619	-0.16967
H	2.89136	-2.84400	0.28977
H	4.80538	-1.26506	0.19505
C	-1.19272	-0.40810	-1.08955
H	-0.72884	-1.23190	-1.62171
H	-1.88966	0.14450	-1.71425
C	-0.24397	0.44170	-0.41012
C	1.42435	-1.32000	-0.01483
H	0.60506	-2.02767	0.04405
O	0.02896	2.57879	0.35132
O	-1.94093	1.93023	-0.24977
N	-0.72236	1.70554	-0.09772
C	-3.55268	-1.49347	-0.55249
H	-4.12982	-0.58709	-0.73306
H	-3.42098	-2.04602	-1.47788
H	-4.04161	-2.12547	0.18208

**TS20** Energy: -450672.6807310

C	-0.41588	0.22323	-0.63706
N	-1.40794	-0.89532	0.93413
N	-2.04453	-1.60891	0.13636
N	-2.07109	-1.84221	-0.99977
C	1.00726	0.07023	-0.24407
C	1.90708	1.13520	-0.27942
C	1.48223	-1.20707	0.04938
C	3.25093	0.92329	-0.00808
H	1.56184	2.13001	-0.52239
C	2.82795	-1.41688	0.31322
H	0.79210	-2.04105	0.07805
C	3.71641	-0.35054	0.29101
H	3.93753	1.75933	-0.03661
H	3.17916	-2.41436	0.54281
H	4.76529	-0.51087	0.50338
N	-1.13505	1.42966	-0.20855
O	-0.61614	2.15393	0.61621
O	-2.25088	1.61951	-0.65591
C	-0.94913	-0.44133	-1.73428
H	-1.75156	0.02259	-2.28655
H	-0.27793	-1.07879	-2.29224
C	-2.12712	-0.19650	1.99730
H	-1.39250	0.41277	2.51502
H	-2.92463	0.43232	1.59551
H	-2.54121	-0.91988	2.69743

**I-15** Energy: -450723.1430106

N	-1.52550	-1.11996	-0.30512
N	-1.28682	-1.58625	0.95272
N	-0.52131	-0.86104	1.59276
C	-1.06763	0.20394	-0.43086
H	-0.65275	0.46868	-1.39870
C	-0.09950	0.29491	0.75974
H	-0.24001	1.21368	1.32713
C	1.34719	0.16257	0.34734

C	1.86879	-1.07293	-0.02496
C	2.15546	1.29300	0.30232
C	3.18798	-1.17322	-0.44293
H	1.24600	-1.95870	0.01584
C	3.47559	1.19150	-0.11606
H	1.75139	2.25444	0.59597
C	3.99296	-0.04146	-0.48954
H	3.58879	-2.13657	-0.72969
H	4.09962	2.07501	-0.14551
H	5.02253	-0.12200	-0.81284
N	-2.20609	1.22490	-0.20699
O	-3.17613	0.86643	0.41366
O	-2.01438	2.33554	-0.63919
C	-2.54783	-1.74083	-1.12109
H	-2.59405	-2.79244	-0.85155
H	-3.52403	-1.27972	-0.96551
H	-2.26327	-1.65519	-2.16798

**I-16** Energy: -450682.5746904

N	-2.03510	-1.16332	0.27327
N	-3.21354	-0.73943	0.08354
N	-4.25260	-0.44203	-0.12511
C	1.29351	0.04587	-0.25520
C	2.00696	0.75244	0.72311
C	3.34441	0.47907	0.96403
H	1.50280	1.51841	1.29331
C	3.31945	-1.20913	-0.73429
C	4.01121	-0.50219	0.23950
H	3.86997	1.03599	1.72969
H	3.82342	-1.97058	-1.31589
H	5.05611	-0.70973	0.42948
C	-1.04317	-0.84547	-0.85779
H	-0.50833	-1.78031	-0.99466
H	-1.67248	-0.64819	-1.72371
C	-0.13664	0.25983	-0.50093
C	1.98135	-0.93680	-0.97934
H	1.47245	-1.48550	-1.76222
O	-0.09540	2.50347	-0.10792
O	-2.00395	1.50260	-0.44798
N	-0.73449	1.45128	-0.34908
C	-1.56904	-1.11212	1.67399
H	-2.31299	-1.58267	2.30953
H	-0.64420	-1.68101	1.69598
H	-1.39004	-0.07939	1.96892

**I-17** Energy: -450721.0696440

N	0.68112	1.53171	0.32382
N	1.46638	1.73707	-0.69944
N	1.83062	0.69137	-1.29292
C	1.26702	-0.46692	-0.57804
H	0.82007	-1.19030	-1.25202
N	2.46481	-1.17324	0.03102
O	2.92927	-0.71225	1.04699
O	2.90639	-2.11843	-0.57502
C	0.33637	0.12177	0.48426
H	0.61504	-0.21839	1.48224

C	-1.12529	-0.14848	0.21815
C	-1.83349	-1.01805	1.03798
C	-1.76227	0.45067	-0.86546
C	-3.16925	-1.29397	0.77367
H	-1.34081	-1.47880	1.88573
C	-3.09596	0.17648	-1.12810
H	-1.21598	1.13844	-1.50210
C	-3.80102	-0.69789	-0.30884
H	-3.71600	-1.97055	1.41723
H	-3.58619	0.64596	-1.97076
H	-4.84233	-0.90991	-0.51296
C	0.11001	2.61666	1.08616
H	0.52604	3.54543	0.70668
H	-0.97535	2.62887	0.97575
H	0.36429	2.50522	2.14004

**Reação I**

**M062X/def2-tzvp/IEFPCM**

**3-fenil-3-oxo-propanenitrila**

C	1.85783	-0.81459	-0.00012
H	1.66513	-1.43257	-0.87926
H	1.66525	-1.43333	0.87845
C	0.92292	0.39567	0.00033
C	3.25692	-0.41107	-0.00001
O	1.37063	1.51523	0.00038
N	4.35919	-0.10049	-0.00032
C	-0.53983	0.12355	0.00003
C	-1.05639	-1.17115	0.00010
C	-1.40882	1.21549	-0.00007
C	-2.42947	-1.37003	0.00016
H	-0.40221	-2.03284	0.00052
C	-2.77758	1.01447	-0.00028
H	-0.99379	2.21438	-0.00010
C	-3.28864	-0.27967	-0.00014
H	-2.82728	-2.37583	0.00029
H	-3.44882	1.86286	-0.00043
H	-4.35939	-0.43709	-0.00025

**anilina**

C	1.87247	-0.00001	0.00694
C	1.16569	-1.19677	0.00347
C	-0.22062	-1.20239	-0.00471
C	-0.93364	0.00002	-0.00894
C	-0.22058	1.20239	-0.00470
C	1.16572	1.19676	0.00332
H	2.95403	-0.00012	0.01422
H	1.69787	-2.13991	0.00888
H	-0.76244	-2.14085	-0.00828
H	-0.76244	2.14084	-0.00820
H	1.69784	2.13994	0.00866
N	-2.32338	0.00008	-0.07643
H	-2.76778	-0.83570	0.27288
H	-2.76767	0.83521	0.27462

**cinemaldeído**

C	-0.93470	-0.58493	0.00000
H	-1.14963	-1.65133	0.00001
C	-1.97833	0.25339	-0.00001
H	-1.88047	1.33224	-0.00002
C	-3.33351	-0.28916	-0.00001
H	-3.39910	-1.39252	0.00001
C	0.48534	-0.23810	0.00000
C	1.42585	-1.27085	0.00000
C	0.93829	1.08562	0.00000
C	2.78489	-0.99355	0.00000
H	1.08256	-2.29846	0.00000
C	2.29396	1.36214	0.00000
H	0.22943	1.90314	0.00000
C	3.22127	0.32390	0.00000
H	3.50125	-1.80441	-0.00000
H	2.63269	2.38981	0.00000
H	4.28065	0.54494	0.00000
O	-4.33946	0.38572	0.00001

**2**

C	0.22307	0.92160	-1.18448
C	0.83809	-0.08956	-2.15537
C	0.92916	-1.49534	-1.55433
C	-0.34253	-1.79251	-0.79554
C	-1.27402	-0.85096	-0.47253
H	0.08579	1.86151	-1.72068
H	1.82251	0.24763	-2.47807
H	0.19584	-0.11809	-3.03630
H	0.97764	-2.18943	-2.39917
N	-1.09173	0.47097	-0.76828
C	-4.71899	-1.89936	1.81687
C	-4.49893	-2.51014	0.58955
C	-3.38256	-2.17439	-0.16435
C	-2.48814	-1.21885	0.30391
C	-2.71130	-0.60459	1.53475
C	-3.82091	-0.94944	2.29064
H	-5.58886	-2.16249	2.40447
H	-5.19724	-3.24757	0.21620
H	-3.21006	-2.64459	-1.12465
H	-2.00802	0.13952	1.88956
H	-3.98653	-0.47638	3.24971
C	-4.14306	3.36181	-0.59404
C	-2.89761	3.62081	-0.03815
C	-1.89481	2.66219	-0.08343
C	-2.13212	1.43610	-0.69882
C	-3.37296	1.18468	-1.27965
C	-4.37528	2.14026	-1.21443
H	-4.92516	4.10796	-0.55033
H	-2.70481	4.56930	0.44597
H	-0.93465	2.85736	0.37795
H	-3.54543	0.24345	-1.78457
H	-5.33724	1.93359	-1.66518
C	4.58684	-2.31340	0.60194
C	4.59990	-2.07523	-0.76846
C	3.41681	-1.79416	-1.43387

C	2.20166	-1.73684	-0.74848
C	2.20399	-1.95505	0.62469
C	3.38755	-2.24768	1.29396
H	5.50685	-2.54362	1.12359
H	5.53027	-2.12205	-1.31999
H	3.43039	-1.63588	-2.50716
H	1.27704	-1.89453	1.18053
H	3.36798	-2.41920	2.36279
C	1.10764	1.22480	0.04288
O	0.76605	0.90930	1.17085
H	2.37945	2.13518	-1.22986
N	2.23265	1.89238	-0.26164
C	3.24673	2.36770	0.69768
C	3.84594	1.18110	1.44690
H	3.08773	0.67432	2.04092
H	4.26483	0.46252	0.74053
H	4.64070	1.53029	2.10839
C	4.32731	3.05578	-0.13006
H	4.78094	2.35334	-0.83235
H	3.91267	3.89666	-0.68988
H	5.10827	3.43525	0.52812
C	2.61587	3.36689	1.66691
H	3.37646	3.73865	2.35507
H	2.19938	4.21472	1.12038
H	1.82305	2.89412	2.24415
C	-0.52165	-3.13800	-0.37862
N	-0.59697	-4.24699	-0.07199

**I**

C	-1.00742	0.16765	0.29203
C	-0.29609	1.13424	-0.34305
C	-1.88711	0.50276	1.35989
C	-0.93536	-1.31407	-0.05972
C	-0.13005	-2.12685	0.95310
C	1.34809	-1.94600	0.86949
N	1.91791	-1.20225	0.01546
N	-2.58892	0.69202	2.25355
H	-0.43105	-1.38473	-1.02524
H	-0.32022	-3.19704	0.81635
H	-0.44018	-1.90563	1.97968
C	-0.87575	5.33509	0.10024
C	0.40549	4.80935	-0.01544
C	0.58404	3.44308	-0.16518
C	-0.51770	2.58727	-0.18032
C	-1.80115	3.12182	-0.07848
C	-1.97772	4.49028	0.06148
H	-1.01544	6.40259	0.21061
H	1.26581	5.46523	0.00767
H	1.57820	3.02867	-0.26488
H	-2.66279	2.46937	-0.13218
H	-2.97755	4.89794	0.13080
C	6.10604	-0.96327	-0.18445
C	5.49911	-2.20043	-0.01252
C	4.11680	-2.29910	0.06048
C	3.33515	-1.15045	-0.03620
C	3.94069	0.08738	-0.23535

C	5.32263	0.17924	-0.29702	C	-0.55783	3.45655	-1.18556
H	7.18390	-0.89076	-0.24277	C	-0.09735	2.15094	-1.26888
H	6.10222	-3.09636	0.05629	C	-0.31205	1.24893	-0.22793
H	3.64204	-3.26637	0.16563	C	-0.99652	1.68304	0.90403
H	3.32085	0.97011	-0.32931	C	-1.45808	2.99147	0.99099
H	5.78876	1.14543	-0.43913	H	-1.60516	4.89786	0.01531
C	-4.96360	-2.71864	-0.71533	H	-0.38654	4.14198	-2.00562
C	-4.29300	-1.98988	-1.69134	H	0.43714	1.82126	-2.15319
C	-2.99572	-1.55716	-1.46405	H	-1.18392	1.00033	1.72329
C	-2.34392	-1.84736	-0.26620	H	-1.99121	3.31297	1.87645
C	-3.02404	-2.57317	0.70614	O	2.37591	-1.15222	-1.90766
C	-4.32637	-3.00682	0.48241	H	3.17149	-1.27591	-2.44102
H	-5.97602	-3.05906	-0.88936	H	-2.20677	-1.18660	-1.08825
H	-4.78065	-1.76116	-2.63020				
H	-2.47479	-0.98549	-2.22449	<b>II</b>			
H	-2.54703	-2.80546	1.64989	C	0.46734	-1.41518	-1.16730
H	-4.84139	-3.57097	1.24929	C	-1.02802	-1.64780	-1.10540
O	0.68937	0.83313	-1.18950	C	-1.63025	-1.01637	0.15508
H	1.12767	-0.02491	-0.88951	C	-0.98729	0.33829	0.38526
H	1.94152	-2.51454	1.59013	C	0.07928	0.78160	-0.31899
				O	0.71320	0.01839	-1.22057
<b>I'</b>				H	0.87849	-1.76282	-2.11327
C	1.69485	-0.19741	0.08337	N	1.15138	-2.02507	-0.08696
C	2.69634	-0.64282	-0.70250	H	-1.24517	-2.71449	-1.13756
C	1.96220	0.21337	1.42089	H	-1.47035	-1.18424	-1.98798
C	0.24154	-0.16016	-0.35338	H	-1.41796	-1.65148	1.02112
C	-0.57416	-1.22199	0.40353	C	1.93906	4.59306	0.04933
C	-2.01033	-1.19689	-0.00833	C	0.55280	4.50619	0.03987
N	-2.95685	-1.18307	0.83001	C	-0.06659	3.27066	-0.07773
N	2.09711	0.54479	2.51496	C	0.70200	2.11397	-0.18788
H	0.23095	-0.42245	-1.41155	C	2.09435	2.20616	-0.19909
H	-0.50201	-1.09484	1.48454	C	2.70865	3.44194	-0.07148
H	-0.15200	-2.20059	0.15719	H	2.41979	5.55808	0.14322
C	6.83749	-0.70757	0.29189	H	-0.04838	5.40247	0.11629
C	6.08437	0.43028	0.55292	H	-1.14663	3.20649	-0.10512
C	4.73434	0.45958	0.23901	H	2.68525	1.30383	-0.29881
C	4.12901	-0.65411	-0.34057	H	3.78867	3.50795	-0.06813
C	4.89187	-1.79083	-0.61340	C	-5.91662	-0.83482	-0.23974
C	6.24017	-1.81739	-0.29187	C	-5.32879	-1.80555	0.55886
H	7.89071	-0.72778	0.53923	C	-3.94645	-1.85096	0.69650
H	6.55062	1.30070	0.99495	C	-3.13944	-0.93154	0.03606
H	4.15202	1.35246	0.42487	C	-3.73690	0.04105	-0.76312
H	4.42535	-2.66349	-1.05473	C	-5.11624	0.09026	-0.90040
H	6.82295	-2.70612	-0.49386	H	-6.99297	-0.79506	-0.34474
C	-6.92770	-0.91300	-0.51011	H	-5.94479	-2.52695	1.08005
C	-5.96649	-0.05790	-1.03235	H	-3.49068	-2.60723	1.32514
C	-4.64737	-0.14236	-0.60734	H	-3.11671	0.76817	-1.27651
C	-4.28206	-1.08812	0.35054	H	-5.56808	0.85282	-1.52160
C	-5.25363	-1.92602	0.89527	C	-1.53525	1.12531	1.43726
C	-6.56558	-1.84686	0.45498	N	-2.01818	1.69802	2.31119
H	-7.95501	-0.84486	-0.84277	H	0.64209	-2.12045	0.77826
H	-6.24353	0.68401	-1.77037	C	5.32457	-1.98784	0.35888
H	-3.89889	0.53889	-0.99456	C	4.74720	-1.50508	-0.80624
H	-4.96334	-2.64004	1.65542	C	3.36756	-1.48856	-0.96927
H	-7.31116	-2.51126	0.87254	C	2.53844	-1.97666	0.04367
C	-1.24150	3.88078	-0.05210	C	3.12257	-2.45838	1.22000

C	4.49786	-2.46102	1.37269
H	6.39927	-1.99094	0.47982
H	5.37307	-1.12353	-1.60313
H	2.94558	-1.07933	-1.87659
H	2.48540	-2.83534	2.01131
H	4.92722	-2.83808	2.29222

**I**

C	1.02202	0.42881	0.16529
C	0.05735	-0.23627	0.83902
O	0.83347	1.66050	-0.33065
O	-0.38727	3.56571	-0.49185
H	-0.10683	3.77245	-1.39100
C	-1.20922	1.88147	0.94668
H	-2.20194	2.32877	0.92859
H	-0.63913	2.32629	1.76450
C	-1.30214	0.36185	1.12476
H	-1.53327	0.16844	2.17453
C	-0.50409	2.20005	-0.34518
H	-1.00850	1.74015	-1.20158
C	0.30293	-1.52716	1.38327
N	0.42577	-2.56868	1.85787
C	2.39529	-0.06097	-0.08348
C	3.46507	0.82011	0.07604
C	2.63572	-1.36856	-0.49852
C	4.76195	0.38622	-0.14758
H	3.27456	1.84024	0.38202
C	3.93540	-1.79548	-0.73153
H	1.80856	-2.04669	-0.66153
C	4.99960	-0.92270	-0.55016
H	5.58850	1.07074	-0.00973
H	4.11423	-2.80993	-1.06243
H	6.01244	-1.25893	-0.72953
C	-2.42330	-0.24595	0.29671
C	-2.19778	-0.89345	-0.91353
C	-3.73462	-0.11957	0.75529
C	-3.26119	-1.39837	-1.65477
H	-1.18601	-1.01287	-1.28285
C	-4.79613	-0.62149	0.01894
H	-3.92152	0.37593	1.70179
C	-4.56145	-1.26315	-1.19245
H	-3.06821	-1.90046	-2.59406
H	-5.80707	-0.51696	0.39135
H	-5.38826	-1.65852	-1.76795

**IV**

C	-0.67050	-0.03548	0.57270
C	0.08320	0.92560	-0.12012
C	-1.21792	0.17415	1.84906
C	-0.86673	-1.41804	-0.01917
C	-0.06030	-2.48432	0.73343
N	2.07429	-1.58096	-0.16121
N	-1.66521	0.25128	2.91564
H	-0.46865	-1.35257	-1.03449
H	-0.03780	-3.41718	0.16810
H	-0.51718	-2.69958	1.70260

C	0.91844	4.78761	1.55265
C	1.89876	4.07032	0.87594
C	1.59893	2.82923	0.33489
C	0.32397	2.28143	0.47909
C	-0.65750	3.01254	1.14294
C	-0.36074	4.26071	1.67585
H	1.14829	5.75787	1.97392
H	2.89573	4.47914	0.77166
H	2.35057	2.26158	-0.20030
H	-1.65988	2.61510	1.23442
H	-1.13237	4.82469	2.18404
C	6.10597	-0.40391	-0.03243
C	5.61289	-1.26674	0.93287
C	4.28001	-1.66432	0.92244
C	3.41967	-1.19899	-0.07300
C	3.91844	-0.32178	-1.04350
C	5.24552	0.06616	-1.02116
H	7.14302	-0.09748	-0.01647
H	6.26532	-1.64029	1.71185
H	3.93392	-2.34298	1.69095
H	3.24430	0.05185	-1.80491
H	5.61152	0.74583	-1.78019
C	-5.06251	-2.34015	-0.52121
C	-4.50777	-1.17842	-1.05139
C	-3.16289	-0.90629	-0.86913
C	-2.33683	-1.78347	-0.16151
C	-2.90068	-2.94301	0.35948
C	-4.25521	-3.21796	0.18257
H	-6.11446	-2.55449	-0.65798
H	-5.12734	-0.48515	-1.60601
H	-2.73325	0.00295	-1.27503
H	-2.29726	-3.65363	0.90818
H	-4.67362	-4.12503	0.59994
O	0.64174	0.68170	-1.22203
H	1.52208	-0.90706	-0.69696
C	1.39704	-2.08854	0.99330
H	1.91308	-2.96902	1.38672
C	1.47871	-1.10814	2.12525
N	1.65106	-0.42206	3.01796
C	1.88616	0.41472	4.19301
C	1.36961	1.81541	3.88322
H	1.88545	2.24403	3.02448
H	0.29975	1.79313	3.68355
H	1.55940	2.43883	4.75675
C	3.39289	0.40138	4.43493
H	3.59969	1.01080	5.31378
H	3.74840	-0.61226	4.61698
H	3.92385	0.82220	3.58142
C	1.11115	-0.22736	5.34015
H	0.04761	-0.25589	5.10553
H	1.47175	-1.23617	5.53684
H	1.26422	0.38153	6.23045

**IV'**

C	-0.81714	-0.17787	0.22414
C	0.01877	0.50485	-0.65846

C	-1.77016	0.48695	1.01790	C	3.28539	-6.32296	-0.01376
C	-0.66922	-1.67428	0.45602	H	4.19753	-5.83487	0.32705
C	0.00960	-2.01650	1.80198	H	2.76432	-6.75544	0.83905
N	2.21157	-1.08181	1.11060	H	3.55117	-7.12126	-0.70538
N	-2.55349	0.97035	1.72102				
H	-0.02958	-2.02592	-0.35904	<b>III</b>			
H	-0.38942	-2.94524	2.21248	C	1.82758	-0.95547	0.01381
H	-0.17085	-1.23158	2.53776	C	0.81039	-1.76649	-0.79961
C	-0.56449	4.66176	-1.55785	C	-0.56517	-1.08996	-0.79885
C	0.70671	4.16075	-1.30043	C	-0.85729	-0.50888	0.58095
C	0.87623	2.81484	-1.01178	O	-0.29340	0.73600	0.84639
C	-0.22170	1.95822	-0.95227	C	0.71600	1.28523	0.11472
C	-1.49132	2.46635	-1.21590	C	1.73651	0.52758	-0.33696
C	-1.66127	3.81050	-1.52205	H	1.52593	-1.02133	1.06316
H	-0.69808	5.71021	-1.79157	H	1.12844	-1.89364	-1.83412
H	1.56527	4.81953	-1.32956	H	0.72703	-2.75912	-0.34987
H	1.86386	2.41169	-0.82593	H	-0.53058	-0.25813	-1.50595
H	-2.34788	1.80449	-1.19600	N	-1.56648	-2.02300	-1.23779
H	-2.65122	4.19220	-1.73677	N	-1.58587	-1.08958	1.40894
C	6.39662	-0.95581	0.77177	C	-1.90468	-0.58022	2.75307
C	5.80978	-1.83348	1.66842	C	-0.63542	-0.42809	3.59490
C	4.42610	-1.90778	1.79547	H	0.01210	0.35768	3.20993
C	3.60864	-1.08584	1.01817	H	-0.90812	-0.17739	4.62127
C	4.20412	-0.20455	0.10687	H	-0.08000	-1.36788	3.61007
C	5.57993	-0.14221	-0.01005	C	-2.80925	-1.63078	3.39563
H	7.47283	-0.90531	0.67759	H	-2.29192	-2.58949	3.45516
H	6.42771	-2.47609	2.28254	H	-3.09553	-1.32458	4.40277
H	4.00742	-2.60304	2.51102	H	-3.71322	-1.76432	2.79920
H	3.56340	0.41826	-0.50636	C	-2.66716	0.74386	2.65568
H	6.02101	0.54527	-0.72061	H	-3.02884	1.02784	3.64523
C	-4.49358	-3.60524	-0.07366	H	-2.03560	1.54458	2.27515
C	-3.61545	-3.46822	-1.14183	H	-3.52907	0.63065	1.99506
C	-2.38372	-2.85639	-0.95518	C	0.15758	5.48023	-0.35420
C	-2.00479	-2.37666	0.29714	C	1.43843	4.97414	-0.17288
C	-2.89320	-2.51790	1.36087	C	1.63383	3.61059	-0.01806
C	-4.12887	-3.12627	1.17744	C	0.54444	2.74002	-0.04681
H	-5.45433	-4.08287	-0.21554	C	-0.74342	3.25678	-0.20191
H	-3.88876	-3.84044	-2.12101	C	-0.93314	4.61963	-0.36483
H	-1.70272	-2.74717	-1.79208	H	0.00844	6.54516	-0.47517
H	-2.62506	-2.14511	2.34251	H	2.28782	5.64335	-0.14107
H	-4.80726	-3.22578	2.01521	H	2.63066	3.22707	0.15102
O	1.01758	-0.03592	-1.21831	H	-1.59442	2.58818	-0.19630
H	1.76330	-0.72584	0.25436	H	-1.93330	5.01067	-0.49580
C	1.52983	-2.18750	1.70810	C	2.70204	1.08409	-1.22385
H	1.91624	-2.39726	2.70667	N	3.49325	1.48049	-1.95873
C	1.81796	-3.41456	0.89737	C	5.85590	-2.47717	-0.14799
N	2.05947	-4.26800	0.18465	C	5.28349	-2.11981	1.06500
C	2.38914	-5.33677	-0.75597	C	3.98292	-1.63467	1.10263
C	1.07005	-5.97046	-1.18664	C	3.23666	-1.50109	-0.06534
H	0.54584	-6.39456	-0.33137	C	3.82114	-1.85993	-1.27822
H	0.43040	-5.23752	-1.67667	C	5.12113	-2.34460	-1.31935
H	1.29552	-6.76868	-1.89253	H	6.86846	-2.85767	-0.18139
C	3.11418	-4.67314	-1.92388	H	5.84689	-2.22026	1.98363
H	4.03072	-4.19104	-1.58576	H	3.53884	-1.35831	2.05206
H	3.36773	-5.44789	-2.64626	H	3.26825	-1.75497	-2.20338
H	2.47472	-3.93572	-2.40722	H	5.56068	-2.61891	-2.26958

H	-1.50007	-2.91463	-0.76590
C	-5.56257	-0.89194	-1.88022
C	-4.56733	0.07261	-1.83894
C	-3.24193	-0.27539	-1.60783
C	-2.88713	-1.61329	-1.42055
C	-3.89609	-2.58312	-1.45901
C	-5.21285	-2.22493	-1.68549
H	-6.59260	-0.61342	-2.05656
H	-4.81776	1.11628	-1.98248
H	-2.49272	0.50391	-1.57796
H	-3.63230	-3.62375	-1.31040
H	-5.97413	-2.99455	-1.70869

**III'**

C	-2.08498	0.89763	1.65857
C	-3.54033	1.11247	1.21577
C	-4.41776	1.67812	2.34849
C	-3.94401	1.10868	3.68296
O	-2.84625	1.70562	4.28124
C	-1.91368	2.44671	3.62510
C	-1.52899	2.13108	2.36983
H	-2.09712	0.10950	2.41733
H	-3.60456	1.79071	0.36325
H	-3.94143	0.15060	0.89606
H	-5.43155	1.29103	2.23647
N	-4.44376	3.12192	2.29067
N	-4.55302	0.16364	4.22777
C	-4.14032	-0.47549	5.48975
C	-2.73440	-1.06946	5.37236
H	-1.97529	-0.29689	5.26226
H	-2.50819	-1.64717	6.26999
H	-2.68188	-1.74199	4.51354
C	-5.14008	-1.60468	5.73312
H	-5.11256	-2.31786	4.90779
H	-4.90381	-2.13171	6.65862
H	-6.15173	-1.20295	5.80706
C	-4.22506	0.52784	6.64322
H	-4.04745	0.01111	7.58790
H	-3.48846	1.32245	6.53766
H	-5.22076	0.97450	6.67990
C	-0.47374	5.57554	6.13133
C	0.39707	4.94424	5.25222
C	-0.05963	3.92603	4.43022
C	-1.39766	3.53261	4.47924
H	1.43813	5.23667	5.21399
H	0.63246	3.41976	3.77123
C	-0.67057	3.00665	1.64681
N	-0.00292	3.69426	1.00999
C	0.49811	-0.55275	-1.47097
C	0.51093	-1.14157	-0.21420
C	-0.32805	-0.66482	0.78424
C	-1.19023	0.40157	0.54366
C	-1.19276	0.98833	-0.71984
C	-0.35501	0.51457	-1.72010
H	-3.70004	3.55465	1.76686
C	-6.00716	5.57640	5.30550

C	-6.34508	4.23218	5.25910
C	-5.85332	3.40089	4.25924
C	-4.99121	3.91466	3.28510
C	-4.67248	5.27945	3.31977
C	-5.17295	6.09369	4.31755
H	-6.38981	6.21403	6.09077
H	-7.00246	3.81313	6.01099
H	-4.00541	5.68497	2.56733
H	-4.89994	7.14165	4.33172
H	-0.11422	6.37024	6.77213
H	-6.13411	2.35628	4.24902
H	-0.31635	-1.12945	1.76379
H	-0.37014	0.98117	-2.69673
H	-1.84378	1.82772	-0.93132
H	1.17125	-1.97447	-0.00936
H	1.14877	-0.92312	-2.25253
C	-2.26298	4.15223	5.38446
H	-3.29959	3.84296	5.44018
C	-1.80204	5.17498	6.19816
H	-2.48332	5.65758	6.88686

**isocianeto**

C	-0.26131	0.00000	-0.00001
C	-0.72941	1.45226	0.06132
H	-0.36723	2.00806	-0.80311
H	-1.81906	1.47424	0.06202
H	-0.36760	1.93303	0.96978
C	-0.72991	-0.67298	-1.28819
H	-0.36824	-1.69968	-1.33726
H	-1.81958	-0.68281	-1.30736
H	-0.36803	-0.12693	-2.15894
C	-0.72958	-0.77909	1.22704
H	-1.81923	-0.79083	1.24548
H	-0.36763	-1.80618	1.18944
H	-0.36772	-0.30819	2.14062
C	2.34480	-0.00016	-0.00016
N	1.18525	-0.00013	-0.00010

**2'**

C	-0.50597	0.22784	-4.29165
C	-1.02427	-0.04683	-2.87891
C	0.09254	-0.61114	-2.00133
C	0.82347	-1.69001	-2.77429
C	0.70816	-1.85977	-4.12218
H	-1.32365	0.60928	-4.90358
H	-1.83703	-0.77195	-2.95392
H	-1.42826	0.85924	-2.42853
H	0.80115	0.19730	-1.78397
N	-0.05176	-1.01654	-4.88578
C	3.01933	-4.81936	-6.14403
C	3.14301	-3.47713	-6.48510
C	2.37947	-2.52186	-5.83279
C	1.49606	-2.90512	-4.82587
C	1.38160	-4.24602	-4.47835
C	2.13929	-5.20228	-5.14078
H	3.60941	-5.56581	-6.65985



C	-0.09756	0.62045	-0.51123	H	2.88260	-3.39199	-2.09705
C	-1.91968	0.74981	1.11766	C	3.88947	-5.90747	0.07097
C	-0.94749	-1.49107	0.62224	H	4.49610	-5.25683	0.70134
C	-0.24576	-1.85584	1.94663	H	3.37226	-6.63474	0.69551
N	1.96974	-1.26543	1.05962	H	4.54395	-6.43786	-0.62001
N	-2.68493	1.29665	1.79211				
H	-0.36524	-1.92007	-0.19833	<b>TS-4</b>			
H	-0.65976	-2.76777	2.37487	C	1.63087	-1.11193	-0.02350
H	-0.38738	-1.06183	2.68643	C	0.52641	-1.73825	-0.87912
C	-0.39344	4.76552	-1.57472	C	-0.78881	-0.96079	-0.80844
C	0.84033	4.18903	-1.29451	C	-1.20417	-0.74345	0.61201
C	0.91702	2.84727	-0.95245	O	0.01819	0.96884	0.96789
C	-0.23770	2.07133	-0.86247	C	1.01368	1.30291	0.23980
C	-1.46938	2.65405	-1.15134	C	1.84112	0.35879	-0.34705
C	-1.54615	3.99367	-1.50960	H	1.28933	-1.13472	1.01767
H	-0.45474	5.81059	-1.84997	H	0.80898	-1.74848	-1.93370
H	1.74212	4.78548	-1.34782	H	0.34814	-2.77084	-0.56578
H	1.87445	2.38476	-0.74813	H	-0.62951	0.03452	-1.22469
H	-2.36914	2.05342	-1.11257	N	-1.83139	-1.63594	-1.52305
H	-2.50728	4.43335	-1.74325	N	-1.83218	-0.91586	1.56162
C	6.12199	-1.51217	0.53821	C	-2.34115	-0.66118	2.90230
C	5.51154	-2.29778	1.50490	C	-1.14600	-0.74290	3.84855
C	4.13971	-2.22941	1.71314	H	-0.39025	-0.01278	3.56097
C	3.37035	-1.35665	0.94618	H	-1.48976	-0.52776	4.86002
C	3.98166	-0.56343	-0.02604	H	-0.70876	-1.74092	3.83161
C	5.34902	-0.64367	-0.22517	C	-3.39619	-1.71105	3.22501
H	7.18983	-1.57640	0.37866	H	-2.96520	-2.71146	3.20279
H	6.10164	-2.97996	2.10291	H	-3.78609	-1.52023	4.22435
H	3.69301	-2.86565	2.46487	H	-4.21909	-1.66060	2.51221
H	3.36538	0.09591	-0.62531	C	-2.93313	0.74662	2.87109
H	5.81319	-0.02799	-0.98438	H	-3.31693	0.98390	3.86299
C	-4.93037	-3.11814	0.28101	H	-2.16486	1.46910	2.59727
C	-4.09961	-3.03690	-0.83008	H	-3.75233	0.80187	2.15398
C	-2.81671	-2.52372	-0.70254	C	1.52635	5.52388	-0.30089
C	-2.33908	-2.08832	0.53211	C	2.64194	4.71953	-0.10724
C	-3.18032	-2.17220	1.63871	C	2.49364	3.34867	0.05664
C	-4.46693	-2.68235	1.51492	C	1.22636	2.77062	0.03568
H	-5.93109	-3.51900	0.18532	C	0.10957	3.58755	-0.13560
H	-4.45005	-3.37646	-1.79646	C	0.25809	4.95469	-0.31482
H	-2.17223	-2.45819	-1.57216	H	1.64367	6.59177	-0.43299
H	-2.83592	-1.83091	2.60782	H	3.63010	5.16024	-0.07852
H	-5.10749	-2.73852	2.38580	H	3.36510	2.72749	0.21878
O	0.88892	0.00116	-1.02512	H	-0.87502	3.13698	-0.12780
H	1.50796	-0.79257	0.23603	H	-0.61460	5.57813	-0.46114
C	1.23594	-2.06512	1.83120	C	2.80769	0.69335	-1.31699
H	1.70928	-2.41892	2.74004	N	3.60486	0.90736	-2.12749
C	1.41413	-3.76520	0.94406	C	5.39197	-3.23487	-0.05980
N	2.04997	-4.37378	0.20426	C	5.15605	-2.20058	0.84126
C	2.89373	-5.08428	-0.74120	C	3.94003	-1.53870	0.83345
C	1.98922	-5.96884	-1.59380	C	2.93237	-1.89135	-0.06698
H	1.45880	-6.68970	-0.97281	C	3.17818	-2.92619	-0.96195
H	1.26566	-5.36503	-2.14030	C	4.40079	-3.59330	-0.95879
H	2.60839	-6.50884	-2.30910	H	6.34164	-3.75387	-0.05797
C	3.60526	-4.02559	-1.58297	H	5.92206	-1.91239	1.54988
H	4.24557	-3.40278	-0.95655	H	3.75992	-0.72830	1.53145
H	4.22088	-4.53263	-2.32559	H	2.42306	-3.22860	-1.67542

H	4.57246	-4.39553	-1.66509
H	-1.81868	-2.64189	-1.42610
C	-5.68730	-0.03348	-1.95164
C	-4.65048	0.77064	-1.50582
C	-3.36822	0.25899	-1.34114
C	-3.10895	-1.08125	-1.63411
C	-4.15806	-1.89269	-2.07903
C	-5.42934	-1.37157	-2.23530
H	-6.68257	0.37127	-2.07439
H	-4.83215	1.81264	-1.27531
H	-2.58400	0.91544	-0.98562
H	-3.96222	-2.93425	-2.30439
H	-6.22687	-2.01660	-2.58130

**água**

O	0.00000	0.00000	0.11732
H	0.00000	0.76223	-0.46927
H	0.00000	-0.76223	-0.46927

**TS-6**

C	1.90147	-1.04227	0.19582
C	0.89602	-1.57362	-0.84611
C	-0.46384	-0.87457	-0.88295
C	-1.05680	-0.76642	0.48457
O	-0.02711	1.01382	0.96204
C	1.11413	1.36700	0.51777
C	2.08221	0.46429	0.10641
H	1.31793	-1.44532	-1.84344
H	0.73120	-2.64244	-0.69998
H	-0.32615	0.14956	-1.22694
N	-1.36572	-1.57211	-1.75342
N	-1.78792	-1.03298	1.33045
C	-2.55163	-1.06920	2.56296
C	-2.23572	-2.39852	3.24147
H	-1.16833	-2.47023	3.45271
H	-2.78772	-2.45025	4.17959
H	-2.53429	-3.23505	2.61019
C	-4.02492	-0.96619	2.17806
H	-4.31634	-1.80025	1.53995
H	-4.62433	-0.99119	3.08760
H	-4.22006	-0.03104	1.65332
C	-2.10434	0.11397	3.41695
H	-2.65888	0.09371	4.35525
H	-1.03728	0.04511	3.62697
H	-2.30190	1.05406	2.90386
C	1.71402	5.61135	0.41745
C	2.71241	4.79203	0.92768
C	2.54071	3.41391	0.94905
C	1.36404	2.84475	0.46928
C	0.35648	3.67469	-0.01953
C	0.53453	5.04942	-0.05806
H	1.85099	6.68483	0.39616
H	3.62587	5.22583	1.31365
H	3.31827	2.77845	1.35380
H	-0.56594	3.22953	-0.37113
H	-0.24783	5.68432	-0.45371

C	3.27187	0.90560	-0.51189
N	4.25853	1.20264	-1.03787
H	-1.29547	-2.57908	-1.70186
C	-5.26168	-0.21248	-2.52590
C	-4.33494	0.63860	-1.94475
C	-3.04320	0.20713	-1.66596
C	-2.66099	-1.09886	-1.97919
C	-3.59904	-1.95755	-2.56207
C	-4.88176	-1.51629	-2.83105
H	-6.26566	0.13004	-2.73623
H	-4.61275	1.65484	-1.69575
H	-2.34734	0.89671	-1.20499
H	-3.30809	-2.97276	-2.80441
H	-5.59204	-2.19739	-3.28214
H	2.85428	-1.47891	-0.11432
C	1.67075	-1.59843	1.60434
C	1.57178	-2.98203	1.77527
C	1.65956	-0.80072	2.74550
C	1.46269	-3.54887	3.03705
H	1.61199	-3.63778	0.91385
C	1.54630	-1.36414	4.01187
H	1.74929	0.27201	2.65130
C	1.44845	-2.73941	4.16576
H	1.39816	-4.62486	3.13726
H	1.53941	-0.71946	4.88199
H	1.36410	-3.17640	5.15234

**B3LYP/def2-svp/IEFPCM**

**TS-1**

C	0.58834	0.60714	-0.85149
C	-0.11816	-0.33304	-1.80147
C	-0.92217	-1.52051	-1.19472
C	-2.36590	-1.16697	-0.80776
C	-2.69880	0.00804	-0.09591
O	-1.83387	0.81029	0.35957
H	0.29238	0.56798	0.19277
N	0.93152	1.81300	-1.32330
H	0.61821	-0.72316	-2.52060
H	-0.81871	0.28410	-2.38688
H	-1.01377	-2.21657	-2.04254
C	-6.77749	1.19078	0.78783
C	-6.48529	0.62252	-0.45615
C	-5.18191	0.21067	-0.75594
C	-4.14590	0.36504	0.18102
C	-4.44918	0.96343	1.41789
C	-5.75182	1.36033	1.72603
H	-7.79705	1.50804	1.02252
H	-7.27549	0.50372	-1.20257
H	-4.96935	-0.22010	-1.73571
H	-3.63891	1.11680	2.13358
H	-5.96888	1.80990	2.69898
C	1.30946	-3.75861	1.80741
C	1.37776	-4.11416	0.45637
C	0.65772	-3.38636	-0.49737
C	-0.14390	-2.29354	-0.12616

C	-0.21108	-1.95298	1.23720
C	0.51096	-2.67519	2.19268
H	1.86576	-4.32807	2.55652
H	1.98601	-4.96718	0.14336
H	0.71254	-3.67818	-1.55067
H	-0.83907	-1.11430	1.54380
H	0.44418	-2.39378	3.24722
C	-3.31801	-2.15012	-1.14990
N	-4.05081	-3.01391	-1.45533
H	0.97769	1.92290	-2.33405
C	2.43793	5.11600	0.82679
C	2.11041	3.93886	1.50604
C	1.61372	2.82891	0.81685
C	1.43662	2.89812	-0.57427
C	1.76942	4.07825	-1.26007
C	2.26538	5.17856	-0.56054
H	2.82656	5.97789	1.37366
H	2.24314	3.87587	2.58877
H	1.36969	1.92243	1.37119
H	1.63451	4.13140	-2.34360
H	2.51831	6.09084	-1.10606
C	2.33921	-0.36317	-0.46949
N	3.44652	-0.64777	-0.26299
C	4.82475	-1.02852	0.00355
C	4.94798	-1.28931	1.51439
H	5.98240	-1.58450	1.74249
H	4.70758	-0.38399	2.09096
H	4.27398	-2.09960	1.82831
C	5.11987	-2.30070	-0.80868
H	5.00381	-2.11521	-1.88662
H	6.15660	-2.61334	-0.61764
H	4.44665	-3.11875	-0.51395
C	5.72312	0.13889	-0.43815
H	5.60585	0.34120	-1.51293
H	5.48459	1.05357	0.12415
H	6.77294	-0.12571	-0.24563

**TS-5**

C	-0.50613	-0.92982	-0.08645
C	0.59310	-1.71945	-0.45433
C	0.08643	0.82699	-1.62843
C	1.65729	-1.26151	-1.46125
C	1.22956	0.02168	-2.24991
H	-0.26730	1.59764	-2.32245
H	1.75473	-2.05254	-2.22285
H	0.92249	-0.25766	-3.27099
H	2.08168	0.70632	-2.36159
C	0.85540	-2.91130	0.25648
N	1.11337	-3.91454	0.80098
C	-1.56948	-1.50024	0.80601
C	-2.37220	-2.54897	0.32185
C	-1.76148	-1.04745	2.12084
C	-3.35421	-3.12373	1.13173
H	-2.22518	-2.92653	-0.69276
C	-2.73841	-1.63243	2.93197
H	-1.13950	-0.24038	2.50350

C	-3.53966	-2.66714	2.44072
H	-3.97133	-3.93554	0.73933
H	-2.87222	-1.27471	3.95586
H	-4.30459	-3.11957	3.07674
O	-0.01699	0.59719	0.70128
C	0.37165	1.42782	-0.25007
N	0.88993	2.58959	-0.18420
C	1.17555	3.29531	1.07851
N	-1.04848	-0.13231	-1.33396
H	-1.06900	-0.83132	-2.08229
C	3.05918	-1.11583	-0.85840
C	3.27289	-0.69753	0.46315
C	4.18032	-1.39586	-1.65846
C	4.57015	-0.55583	0.96856
H	2.41362	-0.48307	1.10071
C	5.47781	-1.25404	-1.15791
H	4.03492	-1.73664	-2.68826
C	5.67791	-0.83232	0.16110
H	4.71445	-0.22980	2.00213
H	6.33474	-1.48158	-1.79763
H	6.69066	-0.72599	0.55838
C	-2.39572	0.46807	-1.30435
C	-2.79758	1.35410	-0.30091
C	-3.25485	0.13417	-2.35633
C	-4.07877	1.90932	-0.36556
H	-2.13408	1.59744	0.52494
C	-4.53262	0.69644	-2.40855
H	-2.93377	-0.55984	-3.13754
C	-4.94635	1.58593	-1.41318
H	-4.39843	2.59976	0.41800
H	-5.20194	0.43432	-3.23060
H	-5.94554	2.02537	-1.45229
C	-0.13486	3.57802	1.84162
H	-0.60307	2.64346	2.18373
H	0.06030	4.20621	2.72578
H	-0.85101	4.11099	1.19585
C	1.82499	4.63298	0.67844
H	2.75772	4.45469	0.11989
H	1.14851	5.20872	0.02699
H	2.06135	5.24435	1.56402
C	2.14970	2.51166	1.97853
H	1.70196	1.56893	2.32233
H	3.07725	2.27489	1.43455
H	2.41720	3.11095	2.86399

**TS-7**

C	-0.35038	-0.13449	0.59215
C	0.27450	-1.33881	0.94103
C	1.14558	0.23027	-1.27541
C	1.61053	-1.74424	0.29785
C	1.76640	-1.15954	-1.12909
H	1.26300	0.62344	-2.29169
H	1.30861	-1.83092	-1.87466
H	2.83265	-1.08398	-1.38634
C	-0.04792	-1.93359	2.18337
N	-0.28518	-2.47282	3.19376

C	-1.61848	0.28735	1.27020
C	-2.76555	-0.51177	1.11245
C	-1.69110	1.43187	2.08003
C	-3.96279	-0.16737	1.74388
H	-2.71975	-1.41277	0.49678
C	-2.88915	1.76802	2.71710
H	-0.80433	2.04900	2.21154
C	-4.02760	0.97422	2.54916
H	-4.84545	-0.79729	1.60956
H	-2.93032	2.65775	3.35023
H	-4.96285	1.24230	3.04695
O	0.79992	1.25704	0.80511
C	1.63203	1.22401	-0.21609
N	2.72730	1.84526	-0.42082
C	3.31847	2.76561	0.56757
N	-0.32944	0.09353	-0.96234
H	-0.64702	-0.80062	-1.34968
C	-1.20874	1.12015	-1.55491
C	-1.09101	2.47805	-1.24403
C	-2.15822	0.67388	-2.47895
C	-1.93838	3.39025	-1.87936
H	-0.36663	2.82415	-0.51085
C	-3.00005	1.59601	-3.10550
H	-2.24305	-0.38967	-2.71639
C	-2.89016	2.95677	-2.80737
H	-1.85114	4.45204	-1.63890
H	-3.74001	1.24449	-3.82749
H	-3.54677	3.67957	-3.29669
C	2.37706	3.95380	0.85281
H	1.45339	3.61962	1.34644
H	2.87081	4.69061	1.50696
H	2.10464	4.46196	-0.08648
C	4.61873	3.29510	-0.06376
H	5.30131	2.46138	-0.29321
H	4.40159	3.82061	-1.00749
H	5.13711	3.99370	0.61254
C	3.65579	2.02493	1.87754
H	2.74559	1.63880	2.35757
H	4.32862	1.17548	1.67639
H	4.16393	2.69984	2.58541
H	2.41325	-1.29188	0.90839
C	1.86709	-3.24609	0.28553
C	3.10206	-3.75525	0.71419
C	0.90055	-4.14916	-0.18877
C	3.36960	-5.12832	0.66938
H	3.86451	-3.06760	1.09169
C	1.16315	-5.52080	-0.23523
H	-0.07284	-3.77371	-0.51674
C	2.40041	-6.01613	0.19370
H	4.33767	-5.50387	1.01121
H	0.39709	-6.20767	-0.60482
H	2.60500	-7.08932	0.16047

## Reação II

## B3LYP-D3/def2-tzvp/IEFPCM

**3** Energy: -444716.9918446

C	0.08997	-0.28734	-0.00936
C	0.94471	0.76645	0.05051
O	0.51172	-1.56699	-0.10827
O	2.24161	-1.94311	1.39912
H	1.78810	-2.70417	1.78304
C	2.76444	-0.77888	-0.59445
H	2.54941	-0.76143	-1.66524
H	3.81669	-1.03166	-0.46601
C	2.45763	0.58537	0.02294
H	2.81450	0.58384	1.05783
C	1.92173	-1.85769	0.04144
H	2.02930	-2.82101	-0.45864
C	0.44322	2.08891	0.10722
N	0.10395	3.19375	0.14986
C	-1.38644	-0.20938	-0.02401
C	-2.08618	0.59492	0.87839
C	-2.10124	-0.98255	-0.94575
C	-3.47477	0.64059	0.84587
H	-1.54783	1.17141	1.61754
C	-3.48762	-0.92725	-0.98134
H	-1.56454	-1.61816	-1.63701
C	-4.17845	-0.11449	-0.08637
H	-4.00614	1.26192	1.55514
H	-4.02987	-1.51965	-1.70708
H	-5.25993	-0.07567	-0.11171
C	3.18291	1.69942	-0.73311
H	3.01817	2.67228	-0.26960
H	2.84178	1.75310	-1.76941
H	4.25652	1.50514	-0.73648

**I-1** Energy: -577282.3528858

C	1.34194	1.52121	-0.03161
C	1.33483	0.22838	0.41267
C	2.35601	1.94150	-0.92730
C	0.34508	2.62737	0.33396
C	-0.83017	2.78222	-0.65127
C	-1.90788	1.75199	-0.68224
N	-1.88979	0.66284	-0.02838
N	3.12848	2.35829	-1.68263
H	0.91570	3.55006	0.20191
H	-0.44612	2.87015	-1.67475
H	-1.32603	3.74186	-0.46146
C	4.51119	-2.58511	-0.11206
C	4.80544	-1.27688	0.25964
C	3.78247	-0.35224	0.42811
C	2.45097	-0.72591	0.22689
C	2.16232	-2.04942	-0.12420
C	3.18634	-2.96931	-0.30260
H	5.30942	-3.30424	-0.24488
H	5.83207	-0.97733	0.42686
H	4.01594	0.65795	0.73537
H	1.13195	-2.34661	-0.26427
H	2.95177	-3.98691	-0.58784

C	-5.04075	-2.11955	-0.14691
C	-3.71360	-2.54023	-0.17203
C	-2.68325	-1.61044	-0.12770
C	-2.97479	-0.24536	-0.08241
C	-4.30587	0.17685	-0.03987
C	-5.33144	-0.76069	-0.07401
H	-5.84231	-2.84634	-0.17066
H	-3.47933	-3.59599	-0.21988
H	-1.64949	-1.93033	-0.13784
H	-4.53519	1.23107	0.04657
H	-6.36052	-0.42699	-0.03362
O	0.29599	-0.30167	1.05741
H	-0.57121	0.13447	0.74360
H	-2.75299	1.98798	-1.33534
C	-0.09406	2.63128	1.80552
H	-0.74763	1.80372	2.06656
H	0.77891	2.59126	2.45784
H	-0.63244	3.55763	2.01412

**I-1'** Energy: -577277.0433518

C	-1.54123	0.47162	0.22975
C	-2.43473	-0.52906	0.42637
C	-1.94948	1.66535	-0.41664
C	-0.06827	0.34825	0.58683
C	0.76097	0.01143	-0.67778
C	2.17907	-0.31843	-0.34721
N	3.16194	0.34497	-0.79872
N	-2.20495	2.65896	-0.95008
H	0.01530	-0.49341	1.27548
H	0.73161	0.84497	-1.38213
H	0.30827	-0.86028	-1.16092
C	-6.62533	-0.39245	-0.37653
C	-6.02304	0.64191	0.33354
C	-4.65965	0.60903	0.59409
C	-3.88316	-0.46275	0.14487
C	-4.49723	-1.50599	-0.55884
C	-5.86003	-1.46606	-0.82173
H	-7.68813	-0.36372	-0.57928
H	-6.61691	1.47259	0.69199
H	-4.19714	1.40580	1.16025
H	-3.90371	-2.33594	-0.92166
H	-6.32282	-2.27058	-1.37825
C	7.11915	-0.55270	0.31680
C	6.12901	-0.48966	1.29217
C	4.81313	-0.20756	0.94227
C	4.47375	0.02000	-0.39645
C	5.47782	-0.01581	-1.36911
C	6.78669	-0.31484	-1.01517
H	8.14269	-0.77165	0.59245
H	6.38070	-0.65540	2.33235
H	4.04962	-0.13862	1.70667
H	5.21503	0.18353	-2.40029
H	7.55213	-0.35376	-1.78011
O	-1.96178	-1.71096	0.88852
H	-2.69340	-2.27965	1.16336
H	2.32758	-1.17708	0.32072

C	0.45588	1.60333	1.29245
H	1.49013	1.46132	1.60791
H	-0.14209	1.82747	2.17681
H	0.42652	2.47091	0.63017

**I-2** Energy: -734657.7254957

C	1.70339	-1.61233	0.31133
C	1.37744	-0.69654	1.33347
C	2.49944	-1.28140	-0.79307
C	1.14693	-3.02568	0.36329
C	-0.00663	-3.24230	-0.63762
N	-1.60988	-1.79971	0.62064
N	3.12664	-1.07320	-1.75081
H	0.74307	-3.14541	1.36911
H	-0.53383	-4.16924	-0.40384
H	0.39436	-3.34785	-1.64934
C	2.74916	3.37933	1.28414
C	3.64772	2.35757	0.99392
C	3.22748	1.03141	1.00120
C	1.90418	0.70902	1.30710
C	1.01637	1.74155	1.62694
C	1.42999	3.06674	1.60298
H	3.07537	4.41155	1.26732
H	4.67881	2.59230	0.76115
H	3.93484	0.24570	0.77524
H	-0.00439	1.48844	1.88182
H	0.72457	3.85614	1.83068
C	-4.60147	1.13403	1.06887
C	-4.55415	0.36756	-0.08958
C	-3.57426	-0.60445	-0.26251
C	-2.61547	-0.82390	0.73311
C	-2.66380	-0.04633	1.89867
C	-3.64915	0.91584	2.06223
H	-5.36443	1.89068	1.19573
H	-5.28432	0.52380	-0.87383
H	-3.56841	-1.18477	-1.17534
H	-1.90791	-0.19529	2.65933
H	-3.66483	1.50851	2.96852
O	0.57718	-0.98444	2.27152
H	-0.87902	-1.67151	1.32799
C	-1.06016	-2.13030	-0.67335
H	-1.85033	-2.45200	-1.35724
C	-0.54465	-0.87530	-1.29540
N	-0.40298	0.16648	-1.74639
C	-0.27592	1.51118	-2.29915
C	-0.73010	1.43355	-3.76058
H	-0.09231	0.75745	-4.32929
H	-1.76381	1.09611	-3.83067
H	-0.65733	2.42982	-4.19559
C	1.19029	1.93620	-2.18272
H	1.28985	2.92835	-2.62218
H	1.50269	1.98140	-1.14170
H	1.83985	1.24219	-2.71309
C	-1.19775	2.40794	-1.46287
H	-2.23036	2.06405	-1.51425
H	-0.87914	2.42321	-0.42188

H	-1.14081	3.42064	-1.86083
C	2.21130	-4.10787	0.15447
H	1.77048	-5.10476	0.22668
H	2.67785	-4.01742	-0.82925
H	2.99444	-4.02467	0.90918

**I-2'** Energy: -734650.2477164

C	-1.84817	-1.46890	0.50662
C	-2.02047	-0.42928	-0.41171
C	-2.86642	-1.85929	1.38751
C	-0.50348	-2.16604	0.66603
C	0.32095	-1.64802	1.87511
N	0.67388	0.67360	1.00919
N	-3.65648	-2.21981	2.16260
H	0.05040	-1.95015	-0.25147
H	0.92243	-2.45691	2.29596
H	-0.34415	-1.30258	2.66755
C	-5.84159	1.41172	-1.13552
C	-4.69861	2.18596	-0.94835
C	-3.47389	1.57358	-0.71533
C	-3.37329	0.18121	-0.64016
C	-4.52378	-0.58588	-0.83378
C	-5.74871	0.02447	-1.08459
H	-6.79589	1.88682	-1.32567
H	-4.76298	3.26638	-0.98838
H	-2.57963	2.16917	-0.58578
H	-4.45791	-1.66527	-0.80056
H	-6.63001	-0.58449	-1.24385
C	2.63404	4.35996	0.47889
C	3.15128	3.43072	1.37228
C	2.53478	2.19639	1.55948
C	1.37220	1.87405	0.84813
C	0.85846	2.81310	-0.06144
C	1.48148	4.03771	-0.23731
H	3.11981	5.31640	0.33766
H	4.04838	3.65951	1.93419
H	2.96960	1.50094	2.26436
H	-0.02954	2.55921	-0.62701
H	1.06668	4.74584	-0.94407
O	-1.05103	0.07557	-1.06727
H	0.05000	0.45487	0.21357
C	1.29044	-0.48650	1.58634
H	1.79981	-0.23938	2.51908
C	2.34881	-0.95070	0.64481
N	3.07469	-1.20267	-0.19990
C	3.96587	-1.48129	-1.32251
C	3.41175	-2.72110	-2.03192
H	3.40014	-3.58008	-1.36194
H	2.40267	-2.54036	-2.40060
H	4.05882	-2.94674	-2.87872
C	3.92930	-0.24195	-2.22467
H	4.28588	0.63845	-1.69124
H	4.58082	-0.42284	-3.07898
H	2.91920	-0.05491	-2.58738
C	5.36250	-1.72892	-0.74547
H	5.72123	-0.85450	-0.20351

H	5.36050	-2.58940	-0.07728
H	6.04253	-1.93067	-1.57226
C	-0.65557	-3.69021	0.76170
H	-1.17007	-3.97888	1.68112
H	-1.23444	-4.07071	-0.08098
H	0.32203	-4.17692	0.75619

**I-3** Energy: -734668.9934260

C	-1.61378	0.82190	-1.96217
N	1.25205	-0.01249	-1.74584
C	-1.93223	1.16636	0.50388
C	-1.83863	0.07157	-0.58734
C	-0.69030	-1.01980	-0.57762
C	0.09825	-0.87879	-1.89897
C	-0.91170	-0.22505	-2.83270
O	-3.02907	1.48309	0.91575
N	-0.42855	-1.95958	0.20611
C	-0.97308	-2.37776	1.50134
C	0.25396	-2.79556	2.33067
C	-1.77511	-1.34096	2.29803
C	-1.84597	-3.61108	1.21460
C	-2.85757	1.44342	-2.57645
C	-3.10102	-0.66125	-0.64034
N	-4.07344	-1.26971	-0.72248
C	-0.71791	1.93383	0.90078
C	-0.89352	3.29909	1.16402
C	0.18407	4.08674	1.53695
C	1.44866	3.51749	1.67379
C	1.62791	2.16019	1.43372
C	0.55339	1.37219	1.04072
C	2.46149	-0.35295	-1.17726
C	2.68049	-1.58147	-0.53517
C	3.91730	-1.85927	0.03834
C	4.95767	-0.93839	-0.00548
C	4.74193	0.28444	-0.64104
C	3.51691	0.57747	-1.21625
H	-0.90481	1.62215	-1.74108
H	1.23220	0.85535	-2.25403
H	0.40579	-1.87238	-2.23083
H	-1.63301	-0.97114	-3.17297
H	-0.44849	0.21790	-3.71474
H	-0.06198	-3.20630	3.29092
H	0.83510	-3.54889	1.79867
H	0.90045	-1.93657	2.51989
H	-2.02468	-1.76363	3.27236
H	-2.71247	-1.07238	1.81761
H	-1.18954	-0.43936	2.47772
H	-2.71704	-3.33830	0.61855
H	-1.27491	-4.36709	0.67466
H	-2.19112	-4.04211	2.15571
H	-2.57824	2.00398	-3.46954
H	-3.58226	0.68178	-2.86726
H	-3.34301	2.13225	-1.88356
H	-1.87878	3.73172	1.05706
H	0.04052	5.14352	1.72098
H	2.29007	4.13154	1.96847

H	2.60478	1.70857	1.54163	H	-7.16939	-0.75700	-0.63227
H	0.71679	0.32187	0.87248	H	-5.85117	-1.66488	1.25666
H	1.87828	-2.29899	-0.45480	H	-3.41396	-1.54054	1.23226
H	4.05996	-2.81281	0.53279	H	4.91605	1.70957	0.52337
H	5.91449	-1.16288	0.44723	H	7.18234	1.15488	-0.24410
H	5.53568	1.02030	-0.68593	H	7.66864	-1.07629	-1.23223
H	3.36118	1.53545	-1.69890	H	5.82771	-2.72981	-1.43924
				H	3.57171	-2.19272	-0.67595
<b>I-3'</b>	Energy: -734669.0968647						
C	-0.23680	-2.01297	0.47659	<b>I-4</b>	Energy: -734945.1608265		
N	2.81001	0.14927	0.45884	C	-1.83420	-0.05574	-2.03476
C	-1.82096	-0.49950	-0.82200	N	1.24411	-0.01515	-1.92530
C	-0.86648	-0.55650	0.39998	C	-2.24873	0.60888	0.36124
C	0.39366	0.36616	0.14991	C	-1.73785	-0.57814	-0.53712
C	1.61542	-0.55171	0.06410	C	-0.32611	-1.16859	-0.47252
C	1.20844	-1.76116	0.90177	C	0.32891	-1.13794	-1.85587
O	-1.28548	-0.41944	-1.90869	C	-0.85841	-0.95741	-2.79429
N	0.54766	1.60457	0.10254	O	-3.39920	0.55064	0.72255
C	-0.35277	2.75790	0.20725	N	0.28066	-1.71605	0.51841
C	-0.23624	3.26787	1.65342	C	0.01495	-1.98509	1.98517
C	0.22605	3.80881	-0.75447	C	1.33626	-1.65101	2.68780
C	-1.82327	2.52014	-0.15721	C	-1.12104	-1.16389	2.57292
C	-0.97655	-3.03077	1.32961	C	-0.29272	-3.48647	2.06438
C	-1.41945	-0.18118	1.69183	C	-3.24127	-0.00677	-2.60436
N	-1.79235	0.11165	2.74056	C	-2.63169	-1.72255	-0.34699
C	-3.29905	-0.57832	-0.69993	N	-3.29786	-2.64957	-0.21852
C	-4.05310	-0.08549	-1.77427	C	-1.41771	1.81865	0.57412
C	-5.43630	-0.14079	-1.74613	C	-2.10921	3.02611	0.74669
C	-6.08821	-0.70944	-0.65328	C	-1.41678	4.20222	0.98080
C	-5.34943	-1.21487	0.41029	C	-0.02694	4.18618	1.07063
C	-3.96227	-1.14151	0.39429	C	0.66626	2.99140	0.91385
C	4.06607	-0.19425	-0.01645	C	-0.02249	1.81479	0.65300
C	5.11676	0.73492	0.09337	C	2.47514	0.02634	-1.27375
C	6.39404	0.41786	-0.33904	C	3.17515	-1.13457	-0.91733
C	6.66989	-0.83122	-0.89574	C	4.40740	-1.04283	-0.27951
C	5.63684	-1.75392	-1.00919	C	4.97129	0.19415	0.00575
C	4.34947	-1.44899	-0.57714	C	4.28878	1.34998	-0.36772
H	-0.22348	-2.36542	-0.55665	C	3.05551	1.27229	-0.99446
H	2.63778	1.14551	0.52579	H	-1.43782	0.96192	-2.00771
H	1.67880	-0.87174	-0.98788	H	0.81986	0.88135	-2.10608
H	1.26695	-1.51161	1.96486	H	0.86283	-2.06635	-2.05039
H	1.82848	-2.63876	0.72608	H	-1.31948	-1.92753	-2.98738
H	-0.79204	4.20099	1.75814	H	-0.55469	-0.52897	-3.74772
H	-0.64266	2.54178	2.35671	H	1.24038	-1.89041	3.74576
H	0.80730	3.45571	1.90897	H	2.16445	-2.23581	2.28429
H	-0.34612	4.73583	-0.69133	H	1.57611	-0.59184	2.59321
H	0.18460	3.44834	-1.78409	H	-1.18791	-1.41739	3.63026
H	1.26632	4.02055	-0.50565	H	-2.08586	-1.39888	2.13177
H	-1.91798	2.13646	-1.17221	H	-0.92729	-0.09527	2.51182
H	-2.32580	1.84520	0.53211	H	-1.21799	-3.72206	1.53967
H	-2.35681	3.47061	-0.11188	H	0.51698	-4.08282	1.64262
H	-0.42097	-3.96964	1.32033	H	-0.40655	-3.76112	3.11272
H	-1.06190	-2.70326	2.36669	H	-3.20542	0.42940	-3.60257
H	-1.97541	-3.23788	0.94579	H	-3.67193	-1.00545	-2.68470
H	-3.53800	0.34817	-2.62008	H	-3.90016	0.60696	-1.99013
H	-6.00897	0.25673	-2.57379	H	-3.18821	3.02661	0.68475

H	-1.95884	5.13109	1.09795
H	0.51427	5.10273	1.26569
H	1.74363	2.96976	0.99883
H	0.54670	0.90513	0.55520
H	2.79225	-2.11570	-1.16647
H	4.92752	-1.95314	-0.01069
H	5.92797	0.25914	0.50602
H	4.71554	2.32335	-0.16188
H	2.53405	2.17794	-1.27746
H	1.17791	-2.12234	0.26419

**I-4'** Energy: -734949.3200847

C	-0.54021	-2.00540	0.98362
N	2.78534	-0.25904	0.82316
C	-1.68667	-0.45502	-0.72584
C	-0.96022	-0.48694	0.66563
C	0.39332	0.20206	0.49248
C	1.50349	-0.82879	0.51310
C	0.92260	-1.90710	1.43084
O	-0.93701	-0.41373	-1.67922
N	0.70969	1.43301	0.42604
C	0.00371	2.76290	0.34996
C	-0.02151	3.33592	1.77151
C	0.89381	3.61357	-0.56481
C	-1.39387	2.64980	-0.24816
C	-1.43598	-2.75759	1.95253
C	-1.64980	0.10827	1.80158
N	-2.15381	0.56244	2.72941
C	-3.15237	-0.51617	-0.86496
C	-3.67684	-0.22974	-2.13583
C	-5.04156	-0.27807	-2.35593
C	-5.90275	-0.62718	-1.31667
C	-5.39311	-0.92183	-0.05701
C	-4.02606	-0.85978	0.17307
C	3.90801	-0.45246	-0.00897
C	5.16880	-0.61579	0.57273
C	6.29707	-0.75568	-0.22426
C	6.18874	-0.74795	-1.61191
C	4.93499	-0.58535	-2.19133
C	3.80088	-0.42847	-1.40255
H	-0.56271	-2.51137	0.01752
H	3.00714	-0.30093	1.80803
H	1.51777	-1.23299	-0.50499
H	0.99089	-1.59906	2.47765
H	1.44089	-2.85656	1.31565
H	-0.43919	4.34191	1.73242
H	-0.63921	2.73007	2.43126
H	0.98458	3.39960	2.18713
H	0.46756	4.61266	-0.64163
H	0.95075	3.18325	-1.56499
H	1.90380	3.70880	-0.16220
H	-1.36544	2.20305	-1.24016
H	-2.08473	2.09979	0.38577
H	-1.79440	3.65775	-0.34674
H	-1.02893	-3.75924	2.09400
H	-1.47787	-2.27086	2.92708

H	-2.44941	-2.86845	1.56983
H	-3.00000	0.03622	-2.93533
H	-5.43818	-0.04552	-3.33519
H	-6.97027	-0.66778	-1.49005
H	-6.05898	-1.19796	0.74931
H	-3.66071	-1.09176	1.15988
H	5.26147	-0.63788	1.65232
H	7.26457	-0.88204	0.24502
H	7.06813	-0.86363	-2.23141
H	4.83330	-0.56682	-3.26905
H	2.84324	-0.26817	-1.88118
H	1.73662	1.52366	0.44042

**I-5** Energy: -734670.2985892

C	1.27777	-2.62713	-0.44132
C	-0.05790	-2.49430	-1.19162
C	-0.72466	-1.13034	-0.95341
C	-0.56533	-0.72330	0.50967
O	0.67336	-0.16234	0.84822
C	1.79086	-0.21980	0.06175
C	2.11550	-1.35996	-0.59740
H	1.05072	-2.70078	0.62627
H	0.08734	-2.62744	-2.26569
H	-0.72512	-3.28913	-0.84799
H	-0.18863	-0.39476	-1.55485
N	-2.09850	-1.16027	-1.39039
N	-1.48401	-0.84145	1.34619
C	-1.40887	-0.47054	2.77202
C	-0.30240	-1.25842	3.49169
H	0.68666	-0.97774	3.13505
H	-0.34979	-1.06284	4.56446
H	-0.43770	-2.33051	3.33529
C	-2.76881	-0.84408	3.37602
H	-2.95336	-1.91444	3.26705
H	-2.80125	-0.59351	4.43792
H	-3.57091	-0.30644	2.86737
C	-1.18925	1.04398	2.91936
H	-1.26081	1.32522	3.97163
H	-0.21114	1.34327	2.54809
H	-1.95401	1.59226	2.36611
C	3.88944	3.49314	0.13501
C	4.60379	2.29888	0.12376
C	3.93334	1.08358	0.10145
C	2.53498	1.04880	0.08732
C	1.82338	2.25517	0.12326
C	2.49753	3.46753	0.13719
H	4.41486	4.43931	0.15231
H	5.68574	2.31254	0.14305
H	4.49733	0.16190	0.11891
H	0.74243	2.23843	0.13463
H	1.93662	4.39296	0.15318
C	3.18694	-1.37707	-1.52363
N	4.03501	-1.45526	-2.30496
H	-2.60568	-1.94717	-1.01180
C	-4.52041	2.27740	-1.64186
C	-3.13603	2.40077	-1.64077

C	-2.31542	1.28186	-1.54075
C	-2.87219	-0.00068	-1.44420
C	-4.27133	-0.11764	-1.44318
C	-5.07929	1.00422	-1.54176
H	-5.15230	3.15262	-1.71565
H	-2.67923	3.38034	-1.71286
H	-1.24379	1.42036	-1.53966
H	-4.71962	-1.10149	-1.36291
H	-6.15567	0.88309	-1.53543
C	2.01789	-3.90107	-0.84319
H	2.26148	-3.90118	-1.90691
H	2.94509	-4.01404	-0.28003
H	1.38916	-4.76918	-0.64148

**I-5'** Energy: -734954.1241153

C	1.20656	-2.71269	0.05786
C	-0.22681	-2.66339	-0.49921
C	-0.83763	-1.24717	-0.48250
C	-0.41641	-0.52448	0.78623
O	0.81096	-0.08048	0.94890
C	1.83599	-0.28314	0.00273
C	2.03173	-1.53537	-0.45652
H	1.14884	-2.58358	1.14263
H	-0.25422	-3.01773	-1.53043
H	-0.84849	-3.32978	0.10209
H	-0.39721	-0.67722	-1.30777
N	-2.27124	-1.29204	-0.58678
N	-1.27160	-0.31373	1.72353
C	-1.10306	0.36478	3.05427
C	-0.08745	-0.42212	3.88749
H	0.90236	-0.40419	3.43500
H	-0.01766	0.03270	4.87532
H	-0.40406	-1.45880	4.00628
C	-2.48638	0.32798	3.70523
H	-2.83367	-0.69811	3.83707
H	-2.43222	0.79666	4.68649
H	-3.21613	0.87570	3.10644
C	-0.65554	1.81282	2.83116
H	-0.64712	2.32500	3.79300
H	0.34612	1.86661	2.41088
H	-1.34753	2.33433	2.16915
C	3.89768	3.34524	-0.81487
C	4.59936	2.14380	-0.77769
C	3.93736	0.95609	-0.50558
C	2.55657	0.95774	-0.27164
C	1.86087	2.17481	-0.28971
C	2.52817	3.35780	-0.56703
H	4.41829	4.27004	-1.02645
H	5.66747	2.13237	-0.94917
H	4.49709	0.03377	-0.44996
H	0.79795	2.19659	-0.09557
H	1.97926	4.28980	-0.58812
C	2.97267	-1.77529	-1.49258
N	3.70516	-2.03396	-2.34537
H	-2.64821	-2.21799	-0.71613
C	-4.57729	1.74286	-2.37346

C	-3.28032	2.01272	-1.95776
C	-2.49580	1.02066	-1.37608
C	-3.00707	-0.26937	-1.20685
C	-4.31616	-0.53915	-1.62625
C	-5.08816	0.45737	-2.20223
H	-5.18230	2.51834	-2.82386
H	-2.86464	3.00467	-2.08138
H	-1.49247	1.27315	-1.06295
H	-4.72301	-1.53536	-1.49858
H	-6.09622	0.22653	-2.52276
C	1.85101	-4.07099	-0.20963
H	1.92705	-4.27096	-1.27916
H	2.84996	-4.12301	0.22320
H	1.24360	-4.85654	0.23999
H	-2.19603	-0.67009	1.48153

**I-6** Energy: -1018925.8781623

C	0.73298	-0.31603	2.45330
N	2.23628	0.26691	-0.21639
C	-0.50152	0.19465	1.63495
C	0.11360	1.17649	0.56718
C	1.63821	1.17294	0.75203
C	1.80276	0.75053	2.21444
N	-0.64975	1.82826	-0.17979
C	-0.35581	2.81073	-1.23007
C	-0.86796	2.18352	-2.53844
C	-1.21645	4.03629	-0.87991
C	1.10104	3.25483	-1.42735
C	0.50912	-0.62344	3.92793
C	-1.39331	0.97893	2.48730
N	-2.05413	1.62039	3.17679
C	-0.57123	-1.74556	-0.07708
C	-0.62918	-1.31249	-1.40328
C	0.08846	-1.97189	-2.39314
C	0.87299	-3.07488	-2.07120
C	0.92790	-3.51962	-0.75506
C	0.20830	-2.86112	0.23636
C	3.60115	0.07130	-0.32637
C	4.07960	-1.03675	-1.04900
C	5.43925	-1.23320	-1.22696
C	6.36648	-0.34071	-0.68914
C	5.90000	0.75223	0.03237
C	4.53765	0.96247	0.22016
H	1.06416	-1.22876	1.96016
H	1.66555	-0.50906	-0.50968
H	2.03459	2.16970	0.59368
H	1.62345	1.61491	2.86080
H	2.80349	0.37750	2.42827
H	-0.83222	2.92347	-3.33954
H	-0.24407	1.33715	-2.82915
H	-1.89633	1.83943	-2.42671
H	-1.12258	4.79489	-1.65883
H	-0.89223	4.47306	0.06657
H	-2.26557	3.75422	-0.78782
H	1.48053	3.79010	-0.55673
H	1.75364	2.40970	-1.64426

H	1.14575	3.94058	-2.27507	H	-3.61187	1.38463	1.06460
H	1.44052	-0.99097	4.36263	H	-1.70844	0.22765	-2.60781
H	0.21532	0.27213	4.47825	H	-3.56413	-1.34201	-3.06256
H	-0.25866	-1.38176	4.06584	O	0.67272	1.03045	-2.12756
H	-1.23839	-0.45820	-1.65112	H	-0.67002	1.64484	-1.24413
H	0.03592	-1.62069	-3.41536	C	-1.09331	2.31091	0.62980
H	1.43726	-3.58474	-2.84113	H	-1.90954	2.53724	1.30339
H	1.53420	-4.37722	-0.49500	C	-0.52885	0.77803	1.69232
H	0.26355	-3.21854	1.25557	N	-0.56490	-0.35814	1.88266
H	3.36909	-1.73834	-1.46968	C	-0.60736	-1.79411	2.09766
H	5.77900	-2.09512	-1.78851	C	0.83562	-2.31020	2.07985
H	7.42793	-0.49849	-0.82741	H	1.31249	-2.09992	1.12415
H	6.60236	1.45558	0.46322	H	1.41993	-1.85029	2.87626
H	4.20961	1.81962	0.79107	H	0.82088	-3.38897	2.23396
C	-1.33923	-0.98551	1.00382	C	-1.43532	-2.39536	0.95455
O	-1.68624	-1.81635	2.08320	H	-1.49495	-3.47411	1.09808
H	-1.91926	-2.69800	1.76599	H	-2.44390	-1.98286	0.94580
C	-3.53630	-1.21881	0.05663	H	-0.96571	-2.19664	-0.00663
C	-4.47903	-0.39580	-0.79531	C	-1.27550	-2.03572	3.45555
O	-2.49207	-0.36378	0.45992	H	-0.70136	-1.57297	4.25811
H	-4.10013	-1.60629	0.90816	H	-2.28878	-1.63399	3.46553
H	-3.18971	-2.05431	-0.55809	H	-1.32433	-3.10940	3.63562
F	-4.97307	0.66787	-0.13535	C	2.31690	4.11882	0.06498
F	-5.52455	-1.15369	-1.18552	H	2.71119	4.01689	1.07866
F	-3.88057	0.07092	-1.91027	H	3.15005	4.02314	-0.63242
				H	1.90065	5.12390	-0.03395

**TS-8** Energy: -734648.3936581

C	1.80185	1.63765	-0.16910
C	1.48923	0.73271	-1.19366
C	2.54390	1.29103	0.96773
C	1.25127	3.05553	-0.22485
C	0.04166	3.29374	0.70433
N	-1.43334	1.77333	-0.54834
N	3.13342	1.07459	1.94730
H	0.91255	3.19808	-1.25192
H	-0.39853	4.26917	0.46885
H	0.36486	3.34360	1.74542
C	2.93180	-3.32105	-1.28782
C	1.64499	-3.00254	-1.71335
C	1.21086	-1.68417	-1.68727
C	2.04090	-0.66247	-1.21346
C	3.33693	-0.99097	-0.80804
C	3.77857	-2.30931	-0.84585
H	3.27449	-4.34791	-1.30801
H	0.97970	-3.78228	-2.06280
H	0.21673	-1.42703	-2.02642
H	4.00971	-0.21528	-0.47147
H	4.78777	-2.54543	-0.53230
C	-4.62632	-0.86535	-1.25469
C	-4.62404	-0.09065	-0.09987
C	-3.58777	0.79937	0.15631
C	-2.53687	0.92001	-0.75513
C	-2.53790	0.14322	-1.91777
C	-3.57803	-0.74146	-2.16212
H	-5.43456	-1.55924	-1.44425
H	-5.43214	-0.17896	0.61475

**TS-8'** Energy: -734643.6757470

C	1.87795	-1.34909	-0.61845
C	1.89788	-0.29180	0.29100
C	2.98071	-1.64628	-1.43387
C	0.62138	-2.18462	-0.83122
C	-0.21467	-1.75266	-2.06328
N	-0.90137	0.42876	-1.13852
N	3.84635	-1.93309	-2.15614
H	0.01093	-2.03817	0.06228
H	-0.75581	-2.60581	-2.47441
H	0.45120	-1.39692	-2.85576
C	5.47310	1.89412	1.25407
C	4.27908	2.56012	0.98672
C	3.13395	1.83784	0.67683
C	3.16708	0.44204	0.60462
C	4.36742	-0.21632	0.87928
C	5.51164	0.50417	1.20627
H	6.36493	2.45505	1.50403
H	4.24133	3.64184	1.02399
H	2.20005	2.34932	0.48361
H	4.40255	-1.29721	0.85018
H	6.43244	-0.02104	1.42773
C	-3.17030	3.92937	-0.65903
C	-3.58210	2.97162	-1.57900
C	-2.85226	1.80262	-1.76363
C	-1.68862	1.58750	-1.02087
C	-1.27705	2.54766	-0.08898
C	-2.01390	3.70890	0.08545
H	-3.74518	4.83553	-0.52067

H	-4.48226	3.12836	-2.15939	C	-3.30990	0.47851	0.52541
H	-3.20149	1.07372	-2.48116	H	0.77603	2.72256	-2.01797
H	-0.38633	2.36144	0.49707	H	-1.16908	1.66833	-1.66848
H	-1.68525	4.44325	0.80968	H	-1.62147	2.63466	1.07443
O	0.83916	0.12722	0.87486	H	0.45389	3.76862	0.81195
H	-0.21967	0.29355	-0.34953	H	-0.49658	4.16952	-0.61639
C	-1.23246	-0.65664	-1.85466	H	1.16308	-0.68700	4.65042
H	-1.85435	-0.47868	-2.72195	H	1.83559	0.50225	3.51935
C	-2.53540	-1.48627	-0.77420	H	0.29329	0.82458	4.34209
N	-2.93738	-1.53816	0.30537	H	-0.93434	-2.03258	3.97854
C	-3.29304	-1.46285	1.71285	H	-1.70181	-1.70867	2.41433
C	-2.49166	-0.28863	2.29562	H	-1.77975	-0.49861	3.70506
H	-1.42132	-0.43185	2.14468	H	0.53366	-2.19298	1.25924
H	-2.78653	0.64948	1.82580	H	1.97842	-1.28840	1.73116
H	-2.69635	-0.22564	3.36448	H	1.27932	-2.48201	2.83746
C	-4.80191	-1.21901	1.80575	H	2.07314	4.71109	-1.33827
H	-5.35748	-2.04348	1.35927	H	2.80424	3.80760	-0.00919
H	-5.07864	-1.14075	2.85678	H	3.13923	3.34309	-1.68191
H	-5.07584	-0.29157	1.30318	H	-0.47929	-1.80867	-1.71256
C	-2.89507	-2.79268	2.36143	H	0.08388	-4.20428	-1.43510
H	-3.42822	-3.62421	1.90090	H	2.42130	-4.87420	-0.94937
H	-1.82261	-2.96326	2.27018	H	4.18050	-3.14378	-0.74609
H	-3.15320	-2.75608	3.41940	H	3.60937	-0.76359	-0.98212
C	0.94101	-3.68183	-0.93082	H	-2.40734	0.10017	-2.71984
H	1.51163	-3.90559	-1.83490	H	-4.04142	-1.73281	-2.55527
H	1.53086	-4.00518	-0.07208	H	-5.21423	-2.17965	-0.40872
H	0.02160	-4.27002	-0.95852	H	-4.71967	-0.74988	1.55963
				H	-3.10958	1.07673	1.40308

**TS-9** Energy: -734654.9432192

C	1.15293	2.78547	-0.99735
N	-1.73801	1.79069	-0.83742
C	1.09532	0.29725	-1.54239
C	1.46220	1.34067	-0.59344
C	-0.15865	1.14241	0.89582
C	-0.96135	2.27471	0.28356
C	0.02671	3.35939	-0.10731
O	0.34245	0.53788	-2.50021
N	-0.17568	0.37847	1.78578
C	0.16705	-0.65056	2.74632
C	0.91447	0.05202	3.88870
C	-1.15184	-1.25954	3.24147
C	1.04831	-1.71948	2.09291
C	2.36761	3.71367	-1.00556
C	2.50607	1.14959	0.33908
N	3.32187	1.04822	1.15582
C	1.51913	-1.12552	-1.34537
C	0.53681	-2.11040	-1.49396
C	0.85639	-3.45165	-1.34070
C	2.16907	-3.82771	-1.06492
C	3.15606	-2.85562	-0.94453
C	2.83289	-1.50897	-1.07627
C	-2.64984	0.73839	-0.68188
C	-2.92932	-0.07803	-1.78801
C	-3.84610	-1.11367	-1.68835
C	-4.50305	-1.36781	-0.48604
C	-4.22549	-0.56427	0.61397

**TS-9'** Energy: -734649.5575376

C	-0.33251	-2.11792	-1.46350
N	-2.54951	0.76213	-0.19374
C	1.29338	-1.64778	0.44220
C	0.93164	-1.44373	-0.93166
C	-0.19101	0.62126	-0.37988
C	-1.44873	-0.16469	-0.32656
C	-1.48595	-1.10499	-1.54198
O	0.50151	-2.17000	1.25392
N	0.40906	1.60989	-0.40977
C	1.30311	2.74829	-0.52536
C	1.31738	3.14433	-2.00739
C	0.72692	3.86809	0.34955
C	2.69786	2.32912	-0.04856
C	-0.13889	-2.84167	-2.79524
C	1.78897	-0.84154	-1.86460
N	2.43067	-0.30353	-2.67009
C	2.61040	-1.15653	0.97307
C	2.61919	-0.53145	2.22351
C	3.80462	-0.06499	2.77425
C	5.00590	-0.23962	2.09124
C	5.01113	-0.88557	0.85951
C	3.81982	-1.33681	0.30065
C	-3.78780	0.35544	0.30942
C	-4.89000	1.20856	0.14139
C	-6.13046	0.87262	0.65963
C	-6.31019	-0.31875	1.36072

C	-5.22316	-1.16785	1.52607
C	-3.97327	-0.84553	1.00551
H	-0.60331	-2.85305	-0.70398
H	-2.61054	1.43500	-0.94449
H	-1.36517	-0.77032	0.57864
H	-1.42358	-0.50556	-2.45545
H	-2.45171	-1.61201	-1.54702
H	1.97387	4.00573	-2.12776
H	1.69419	2.32316	-2.61600
H	0.31787	3.41724	-2.34604
H	1.37298	4.74222	0.27021
H	0.68531	3.55999	1.39428
H	-0.27510	4.14252	0.02007
H	2.67558	2.00744	0.99111
H	3.08660	1.51649	-0.65868
H	3.36243	3.18879	-0.13526
H	-1.06662	-3.33190	-3.09813
H	0.14696	-2.14650	-3.58767
H	0.63921	-3.60250	-2.71529
H	1.68275	-0.40818	2.75129
H	3.79386	0.43518	3.73455
H	5.93269	0.11988	2.52031
H	5.94375	-1.04011	0.33167
H	3.83760	-1.84163	-0.65492
H	-4.76207	2.14101	-0.39595
H	-6.96406	1.54869	0.51466
H	-7.27935	-0.57884	1.76517
H	-5.34122	-2.10195	2.06126
H	-3.15666	-1.53988	1.14556

**TS-10** Energy: -734930.4540063

C	-1.04999	-0.90300	1.60710
N	2.04305	-0.83362	-0.50411
C	-1.92660	-0.11993	-1.37661
C	-1.01436	0.45809	0.89674
C	0.25444	0.67829	0.34527
C	1.11200	-0.57192	0.56523
C	0.08907	-1.66122	0.90419
O	-1.20231	0.31725	-2.14111
C	0.49353	3.11326	-0.47427
C	1.66335	3.70128	-1.27073
C	-0.80525	3.31177	-1.26059
C	0.42805	3.77087	0.90964
C	-0.85449	-0.78550	3.12275
C	-1.97484	1.42221	1.26070
N	-2.82293	2.13798	1.58736
C	-3.05941	-0.85555	-0.96649
C	-3.00613	-2.25710	-1.08186
C	-4.11090	-2.99023	-0.69035
C	-5.24189	-2.34462	-0.19477
C	-5.28221	-0.95555	-0.08661
C	-4.19072	-0.19348	-0.45904
C	3.40171	-1.10072	-0.28024
C	4.07185	-1.99875	-1.12091
C	5.42868	-2.24186	-0.95793
C	6.14724	-1.60718	0.05158

C	5.48561	-0.71410	0.88787
C	4.13042	-0.45183	0.72399
H	-2.01041	-1.38964	1.42729
H	1.64570	-1.37927	-1.25564
H	1.68622	-0.34699	1.46651
H	0.51801	-2.44761	1.52209
H	-0.26700	-2.12326	-0.01906
H	1.50163	4.76762	-1.42149
H	2.60618	3.57349	-0.73526
H	1.74685	3.22775	-2.25079
H	-0.98228	4.38073	-1.38112
H	-1.66911	2.89515	-0.74924
H	-0.72896	2.86299	-2.25005
H	-0.38318	3.37098	1.51338
H	1.36677	3.62443	1.44497
H	0.26072	4.84180	0.79107
H	-0.89542	-1.77397	3.58222
H	0.10770	-0.33258	3.36940
H	-1.63910	-0.17190	3.56762
H	-2.12594	-2.74532	-1.47396
H	-4.08977	-4.06776	-0.77410
H	-6.09994	-2.92912	0.10876
H	-6.16762	-0.46470	0.29232
H	-4.20642	0.88171	-0.37407
H	3.52115	-2.51008	-1.90201
H	5.92386	-2.94125	-1.62004
H	7.20334	-1.80280	0.18164
H	6.02859	-0.20231	1.67272
H	3.65265	0.27442	1.36819
H	1.71509	1.38568	-0.70002
N	0.81761	1.66486	-0.31188

**TS-10'** Energy: -734929.4749158

C	-1.40833	-1.07113	1.35936
N	1.67644	-1.94611	0.56259
C	-2.12414	0.68365	-1.29442
C	-0.84728	0.24505	0.82180
C	0.29465	0.02107	0.04454
C	0.48757	-1.48748	-0.16154
C	-0.80013	-2.10729	0.39346
O	-1.38485	1.17887	-2.00701
C	1.63337	2.22452	-0.19468
C	2.93933	2.39778	-0.98123
C	0.61116	3.26085	-0.66801
C	1.92881	2.34072	1.30492
C	-1.06420	-1.30116	2.83505
C	-1.25566	1.44027	1.45163
N	-1.68612	2.36898	1.99029
C	-3.37209	0.12511	-0.93901
C	-3.76665	-1.03776	-1.62725
C	-4.98602	-1.60733	-1.30976
C	-5.79693	-1.03105	-0.33465
C	-5.39555	0.12193	0.33859
C	-4.17525	0.70621	0.05668
C	2.96318	-1.58207	0.13584
C	3.91572	-1.15539	1.06932

C	5.19901	-0.81386	0.66452	H	-1.90624	2.10663	0.53707
C	5.55757	-0.87216	-0.67907	C	-2.76700	2.49079	-2.06967
C	4.61639	-1.29896	-1.61071	H	-2.90458	3.57179	-2.05698
C	3.33487	-1.66021	-1.21365	H	-2.90731	2.13476	-3.09050
H	-2.49656	-1.07217	1.27391	H	-3.52122	2.03407	-1.42862
H	1.56661	-1.85018	1.56275	C	2.78711	3.19210	1.82434
H	0.61437	-1.71825	-1.21747	C	2.11926	2.13765	2.43798
H	-0.60068	-3.06232	0.87579	C	1.85077	0.97208	1.72819
H	-1.48960	-2.29610	-0.42809	C	2.23717	0.84824	0.39182
H	3.34429	3.39220	-0.79895	C	2.89178	1.92121	-0.22052
H	3.68528	1.66323	-0.67072	C	3.17603	3.07870	0.49152
H	2.76772	2.29346	-2.05446	H	2.99648	4.09918	2.37714
H	1.00332	4.25999	-0.47533	H	1.79701	2.22449	3.46803
H	-0.33796	3.17324	-0.14655	H	1.31317	0.16682	2.20907
H	0.43353	3.16070	-1.73837	H	3.16704	1.83967	-1.26358
H	1.03792	2.21600	1.91463	H	3.69285	3.89700	0.00586
H	2.66482	1.59327	1.60298	C	2.58193	-1.94254	1.25334
H	2.33594	3.33076	1.51189	N	3.09272	-2.26631	2.24584
H	-1.45658	-2.26444	3.16334	H	-0.31044	-1.91274	0.70967
H	0.01352	-1.29329	3.00783	C	-4.42381	-0.17315	2.08428
H	-1.50384	-0.52394	3.46186	C	-4.49753	-0.46491	0.72715
H	-3.13123	-1.46999	-2.38648	C	-3.42700	-1.05351	0.06332
H	-5.30539	-2.50059	-1.82807	C	-2.25130	-1.36149	0.75706
H	-6.74974	-1.48439	-0.09677	C	-2.17993	-1.06362	2.12490
H	-6.03481	0.56328	1.09018	C	-3.25557	-0.48096	2.77782
H	-3.84808	1.59198	0.57910	H	-5.25934	0.28885	2.59321
H	3.63996	-1.08032	2.11455	H	-5.39562	-0.22986	0.16971
H	5.91678	-0.48208	1.40413	H	-3.51534	-1.25978	-0.99420
H	6.55317	-0.59022	-0.99446	H	-1.27225	-1.29033	2.67202
H	4.87976	-1.35891	-2.65914	H	-3.17575	-0.25774	3.83438
H	2.62860	-2.01030	-1.95480	C	2.70443	-3.43782	-1.58737
H	1.82516	0.35762	-1.12548	H	3.06705	-2.70393	-2.30985
N	1.17910	0.83183	-0.51031	H	3.52837	-3.69918	-0.92167
				H	2.40750	-4.33863	-2.13063

**TS-11** Energy: -734647.3331859

C	1.52684	-2.85812	-0.78895
C	0.32899	-2.65534	-1.74278
C	-0.84662	-1.79928	-1.25959
C	-0.71164	-0.32800	-1.54591
O	1.41587	-0.07240	-1.61800
C	1.86662	-0.33925	-0.44452
C	1.95571	-1.64026	0.03167
H	1.22126	-3.62134	-0.06721
H	0.66987	-2.23005	-2.68436
H	-0.07498	-3.64525	-1.96282
H	-1.72078	-2.08140	-1.85170
N	-1.14837	-1.97441	0.14642
N	-1.20629	0.71732	-1.58670
C	-1.35876	2.16259	-1.56721
C	-0.27525	2.76300	-2.46949
H	-0.41024	2.43879	-3.50160
H	-0.35345	3.84967	-2.43169
H	0.71152	2.45637	-2.12813
C	-1.17381	2.59536	-0.10571
H	-0.17255	2.35031	0.24573
H	-1.31587	3.67403	-0.04331

**TS-12** Energy: -734925.4773981

C	0.42952	1.19589	-0.01202
C	-0.03335	2.38710	-0.45410
C	-1.02229	-0.04102	-1.78877
C	-1.23869	2.53953	-1.38360
C	-1.45109	1.33285	-2.33290
H	-1.30060	-0.83539	-2.48061
H	-1.02748	3.39317	-2.02973
H	-0.89576	1.48287	-3.26029
H	-2.50235	1.27516	-2.61154
C	0.53148	3.57509	0.05874
N	0.95360	4.58192	0.44339
C	1.58739	0.86592	0.79890
C	2.81574	1.45537	0.46152
C	1.53748	-0.05221	1.85460
C	3.95837	1.15490	1.18559
H	2.87224	2.13959	-0.37378
C	2.68842	-0.35448	2.56762
H	0.60409	-0.52305	2.11737
C	3.89861	0.24765	2.23903
H	4.89809	1.61929	0.91781

H	2.63846	-1.06390	3.38298
H	4.79356	0.00615	2.79753
O	-0.93234	0.16438	0.55616
C	-1.61288	-0.28268	-0.40721
N	-2.75516	-0.90133	-0.26424
C	-3.44436	-1.26016	1.02009
N	0.42281	-0.01921	-1.55662
H	0.89145	0.59005	-2.21813
C	1.15900	-1.23362	-1.38380
C	0.56964	-2.39686	-0.89659
C	2.52708	-1.19884	-1.65301
C	1.35553	-3.52174	-0.67808
H	-0.48732	-2.45329	-0.68645
C	3.30260	-2.32605	-1.42907
H	2.98257	-0.29337	-2.03236
C	2.72066	-3.49038	-0.93675
H	0.89239	-4.42372	-0.30112
H	4.36320	-2.29229	-1.63905
H	3.32723	-4.36848	-0.76009
C	-2.53787	-2.20460	1.81614
H	-1.60406	-1.71877	2.09404
H	-3.04956	-2.50449	2.73051
H	-2.31083	-3.10228	1.23982
C	-4.73598	-1.97085	0.61366
H	-5.37477	-1.31468	0.01962
H	-4.52573	-2.87549	0.03987
H	-5.28491	-2.25896	1.50897
C	-3.76198	0.00929	1.81411
H	-2.85583	0.54112	2.09795
H	-4.40179	0.67738	1.23702
H	-4.29285	-0.26903	2.72458
C	-2.50518	2.88730	-0.58344
H	-2.33764	3.77851	0.02208
H	-3.33625	3.08736	-1.26139
H	-2.79612	2.08205	0.08824
H	-3.19657	-1.22463	-1.11485

**TS-13** Energy: -734637.0170055

C	0.42173	1.01350	-0.20505
C	-0.00755	2.26763	-0.63281
C	-1.03893	-0.14078	-1.74917
C	-1.19991	2.43323	-1.58036
C	-1.44866	1.16409	-2.43033
H	-1.18767	-0.99638	-2.40101
H	-0.96293	3.23696	-2.28207
H	-0.90467	1.22847	-3.37601
H	-2.50529	1.08383	-2.68405
C	0.40496	3.40822	0.06612
N	0.71542	4.39526	0.59742
C	1.60136	0.85972	0.69255
C	2.80551	1.46223	0.31493
C	1.55880	0.10529	1.86543
C	3.94240	1.32012	1.09867
H	2.84893	2.04217	-0.59706
C	2.69795	-0.03117	2.65036
H	0.63666	-0.36942	2.16014

C	3.89163	0.57255	2.27072
H	4.86680	1.79219	0.79195
H	2.65025	-0.61415	3.56119
H	4.77719	0.46054	2.88317
O	-0.90063	0.11129	0.57290
C	-1.67693	-0.35771	-0.38134
N	-2.80003	-0.94668	-0.30601
C	-3.45691	-1.20262	0.99203
N	0.42409	-0.02111	-1.41203
H	0.88746	0.48744	-2.16368
C	1.17278	-1.27150	-1.22270
C	0.64123	-2.34796	-0.52629
C	2.45370	-1.32369	-1.75707
C	1.41509	-3.49107	-0.36550
H	-0.35111	-2.31322	-0.10726
C	3.21911	-2.47002	-1.58754
H	2.85865	-0.47764	-2.29762
C	2.70175	-3.55485	-0.88874
H	1.00509	-4.33265	0.17662
H	4.21715	-2.51055	-2.00244
H	3.29789	-4.44778	-0.75494
C	-2.58266	-2.11601	1.86806
H	-1.65037	-1.62416	2.14225
H	-3.11432	-2.38169	2.78415
H	-2.34547	-3.03937	1.33471
C	-4.77111	-1.92527	0.67086
H	-5.40232	-1.30159	0.03469
H	-4.57308	-2.85932	0.14120
H	-5.32204	-2.15601	1.58512
C	-3.77128	0.10545	1.73490
H	-2.85881	0.64208	1.98981
H	-4.39466	0.75335	1.11555
H	-4.31697	-0.10834	2.65651
C	-2.46852	2.85703	-0.82041
H	-2.28843	3.77239	-0.25473
H	-3.28702	3.04586	-1.51892
H	-2.78541	2.08582	-0.12013

**TS-14** Energy: -1303154.7412186

C	0.26320	-2.12728	-1.99247
N	2.16323	0.23004	-2.60423
C	0.64077	-1.66182	-0.51929
C	2.24953	-1.35564	-0.64955
C	2.49505	-1.11404	-2.14948
C	1.58267	-2.14830	-2.78710
N	3.21305	-1.42420	0.12815
C	3.54971	-1.71900	1.51831
C	3.82033	-3.23204	1.58671
C	4.85757	-0.95165	1.78470
C	2.52015	-1.30785	2.57295
C	-0.50148	-3.43960	-2.09575
C	0.40910	-2.73451	0.42629
N	0.21908	-3.63420	1.11688
C	-0.16694	0.15101	1.24211
C	0.33688	1.44853	1.41700
C	0.32972	2.03689	2.67314

C	-0.19579	1.34896	3.76066				
C	-0.70162	0.06254	3.59061	<b>4</b>	Energy: -518493.1757332		
C	-0.67907	-0.53968	2.34327	C	-2.36719	-2.23107	-0.18223
C	2.62145	1.37827	-1.96375	N	1.18834	-1.36495	-0.79316
C	1.86349	2.55784	-2.04916	C	-2.28708	-0.70209	-0.15553
C	2.29065	3.72302	-1.43049	C	-0.98867	-0.26445	-0.11052
C	3.48205	3.74790	-0.70848	C	-0.05415	-1.48954	-0.07377
C	4.24075	2.58461	-0.62726	C	-0.94099	-2.61840	-0.60433
C	3.82448	1.41075	-1.24422	C	-0.93025	2.31242	-0.02689
H	-0.38154	-1.34497	-2.38080	C	-1.73380	2.60783	-1.30064
H	1.20990	0.32007	-2.91731	C	-1.76611	2.53182	1.24103
H	3.54829	-1.31484	-2.33997	C	0.29734	3.23149	0.01708
H	2.05418	-3.12921	-2.69821	C	-2.77856	-2.82416	1.16995
H	1.40944	-1.95777	-3.84678	C	-3.48445	0.02293	-0.12313
H	4.19514	-3.48543	2.57946	N	-4.52235	0.54209	-0.10640
H	2.90877	-3.79972	1.40490	C	2.36419	-0.81779	-0.30315
H	4.56948	-3.52218	0.84925	C	3.43304	-0.59824	-1.19189
H	5.22560	-1.17002	2.78834	C	4.63515	-0.07674	-0.74339
H	4.68954	0.12365	1.70436	C	4.81797	0.24493	0.60118
H	5.62110	-1.23490	1.05982	C	3.76593	0.03515	1.48421
H	2.27528	-0.25068	2.48563	C	2.55125	-0.48482	1.04851
H	1.60901	-1.89084	2.50727	H	-3.08886	-2.55877	-0.93441
H	2.94562	-1.47362	3.56399	H	1.10492	-1.38686	-1.79779
H	-0.71677	-3.63375	-3.14822	H	0.17981	-1.67746	0.97639
H	0.07838	-4.28087	-1.71341	H	-0.63115	-3.59255	-0.22737
H	-1.44876	-3.38860	-1.56273	H	-0.87185	-2.63760	-1.69483
H	0.75456	1.98170	0.57402	H	-2.07462	3.64437	-1.28772
H	0.73263	3.03295	2.79817	H	-1.10758	2.46122	-2.18222
H	-0.21113	1.81109	4.73904	H	-2.60962	1.97016	-1.38890
H	-1.11424	-0.47471	4.43398	H	-2.11557	3.56487	1.27662
H	-1.06737	-1.53738	2.23053	H	-1.15941	2.34145	2.12781
H	0.92655	2.54837	-2.59288	H	-2.63810	1.88385	1.27337
H	1.67995	4.61456	-1.50330	H	0.90092	3.03462	0.90559
H	3.81007	4.65534	-0.21874	H	0.92252	3.09192	-0.86762
H	5.16936	2.58221	-0.06936	H	-0.02089	4.27314	0.04586
H	4.42057	0.51623	-1.14405	H	-2.83976	-3.91316	1.11233
C	-0.09385	-0.38934	-0.13123	H	-2.05776	-2.56190	1.94814
O	-0.23169	0.45558	-1.08693	H	-3.75546	-2.44600	1.47750
H	-1.06495	1.08856	-0.89973	H	3.30801	-0.84467	-2.24006
H	-2.52991	0.22511	-0.50204	H	5.43820	0.08160	-1.45287
C	-2.96365	2.09052	0.34547	H	5.75747	0.65401	0.94805
H	-2.49521	1.84609	1.30335	H	3.88094	0.28301	2.53238
H	-4.04744	1.99499	0.44755	H	1.75239	-0.61767	1.76424
C	-2.96709	-1.85301	0.44731	N	-0.39299	0.93485	-0.05713
H	-2.50868	-2.81778	0.69646	H	0.61276	0.89288	-0.09652
H	-3.25705	-1.36607	1.38973				
O	-2.15470	-1.07627	-0.35975	<b>4'</b>	Energy: -518493.7686204		
O	-2.47915	1.30361	-0.71324	C	-1.06466	2.55381	0.19731
C	-4.27059	-2.17672	-0.26551	N	1.34652	-0.23230	-0.42414
C	-2.66289	3.54661	0.05864	C	-1.85666	1.24279	0.12793
F	-4.07909	-2.86942	-1.40843	C	-1.02598	0.15176	0.15039
F	-5.08232	-2.92293	0.51920	C	0.42118	0.63291	0.27783
F	-4.95772	-1.05963	-0.59742	C	0.35220	2.09573	-0.17336
F	-1.34032	3.76499	-0.11435	C	-2.39229	-2.03121	0.05807
F	-3.06915	4.32412	1.08365	C	-1.87452	-3.47453	0.02275
F	-3.28039	3.99019	-1.05434	C	-3.26814	-1.84212	1.30410

C	-3.17051	-1.74586	-1.23404	H	3.61276	0.44998	3.37436
C	-1.59815	3.66870	-0.69632	H	5.48867	-0.66156	2.19862
C	-3.25546	1.29515	0.13952	O	-1.25620	0.45788	0.90726
N	-4.40831	1.42837	0.14556	C	-1.78732	0.10679	-0.13954
C	2.72053	-0.22044	-0.17827	N	-3.03367	-0.36039	-0.25940
C	3.28725	0.34327	0.97269	C	-4.01713	-0.50592	0.84701
C	4.66015	0.27101	1.18837	N	0.44239	-0.08667	-1.29069
C	5.50032	-0.34633	0.26955	H	0.82281	-0.02536	-2.23933
C	4.94245	-0.89718	-0.88317	C	0.66770	-1.50803	-0.89380
C	3.57596	-0.83780	-1.10599	C	0.52102	-1.93003	0.41856
H	-1.06586	2.91519	1.23351	C	1.00533	-2.38524	-1.91266
H	1.12073	-0.33795	-1.40419	C	0.71695	-3.27496	0.70513
H	0.65895	0.57960	1.34418	H	0.26634	-1.23215	1.19818
H	0.47259	2.12904	-1.26009	C	1.19659	-3.72825	-1.61142
H	1.13159	2.71246	0.27299	H	1.12506	-2.03619	-2.93113
H	-2.71354	-4.16751	-0.03197	C	1.05202	-4.17315	-0.30286
H	-1.23927	-3.64070	-0.85006	H	0.60983	-3.61626	1.72577
H	-1.30052	-3.70562	0.92261	H	1.46214	-4.41830	-2.40042
H	-4.12738	-2.51310	1.25546	H	1.20452	-5.21794	-0.06736
H	-3.64325	-0.82541	1.38847	C	-3.47851	-1.50119	1.88233
H	-2.69698	-2.07710	2.20368	H	-2.55938	-1.13314	2.33383
H	-3.54967	-0.72766	-1.26709	H	-4.22006	-1.64556	2.66917
H	-2.52901	-1.90546	-2.10228	H	-3.27756	-2.46669	1.41537
H	-4.02334	-2.42271	-1.30574	C	-5.29824	-1.04968	0.21067
H	-0.95880	4.55124	-0.62635	H	-5.68488	-0.36080	-0.54333
H	-1.62432	3.34599	-1.74000	H	-5.12283	-2.02100	-0.25675
H	-2.60846	3.96300	-0.40623	H	-6.06179	-1.17651	0.97744
H	2.66867	0.84588	1.70242	C	-4.28601	0.86228	1.48430
H	5.07256	0.71389	2.08678	H	-3.38249	1.26762	1.93540
H	6.56735	-0.39364	0.44238	H	-4.65262	1.56729	0.73655
H	5.57728	-1.37879	-1.61686	H	-5.04442	0.75843	2.26130
H	3.15508	-1.27650	-2.00358	C	-1.41620	3.46569	-0.35468
N	-1.18940	-1.17745	0.13941	H	-0.90602	4.29915	0.12854
H	-0.30822	-1.67239	0.11199	H	-2.26308	3.86817	-0.91077
				H	-1.78682	2.79686	0.41848
				H	-3.34178	-0.65368	-1.17343
<b>5'</b>	Energy: -734953.8002451						
C	1.19539	0.97186	-0.52209				
C	0.77422	2.23892	-0.62255	<b>5</b>	Energy: -734700.1881453		
C	-1.04439	0.23293	-1.48080	C	0.97613	0.27791	-1.16836
C	-0.47304	2.73736	-1.32772	C	1.18673	-0.88574	-2.15019
C	-1.15456	1.61271	-2.12200	C	0.77585	-2.24012	-1.56383
H	-1.39218	-0.52394	-2.18094	C	-0.50818	-2.07832	-0.76715
H	-0.13258	3.47684	-2.05732	C	-1.04722	-0.86446	-0.43579
H	-0.71960	1.55056	-3.12138	H	1.17453	1.20762	-1.70196
H	-2.21153	1.83780	-2.25976	H	2.22465	-0.91898	-2.48139
C	1.57146	3.25476	-0.00927	H	0.57728	-0.66766	-3.02881
N	2.17472	4.12568	0.44371	H	0.56180	-2.90195	-2.40915
C	2.38832	0.52022	0.21261	N	-0.41848	0.31226	-0.75084
C	3.44711	-0.10927	-0.44824	C	-4.58799	-0.59708	1.94683
C	2.45517	0.72049	1.59306	C	-4.63729	-1.23054	0.70939
C	4.55948	-0.52851	0.26669	C	-3.49232	-1.32028	-0.07387
H	3.40886	-0.26496	-1.51821	C	-2.29173	-0.77114	0.37237
C	3.56990	0.29696	2.30417	C	-2.24647	-0.13359	1.61469
H	1.62463	1.18902	2.10356	C	-3.38864	-0.05211	2.39934
C	4.62154	-0.32870	1.64325	H	-5.47977	-0.52740	2.55660
H	5.37885	-1.00933	-0.25095	H	-5.56756	-1.65245	0.35116

H	-3.53022	-1.80672	-1.03980
H	-1.31069	0.29027	1.95493
H	-3.34416	0.43680	3.36418
C	-2.34705	4.05973	-0.72002
C	-1.12269	3.89409	-0.08010
C	-0.49229	2.65552	-0.07719
C	-1.07965	1.57133	-0.72995
C	-2.29744	1.74245	-1.38947
C	-2.93147	2.97797	-1.37236
H	-2.83982	5.02326	-0.71339
H	-0.66060	4.72759	0.43345
H	0.44112	2.52157	0.45196
H	-2.74183	0.90764	-1.91321
H	-3.87840	3.09774	-1.88319
C	1.91457	0.25518	0.06577
O	1.47781	0.11044	1.20107
H	3.44771	0.56637	-1.20612
N	3.21397	0.42904	-0.23595
C	4.34354	0.47855	0.72286
C	4.43947	-0.84641	1.48939
H	3.53401	-1.02656	2.06566
H	4.58616	-1.67792	0.79847
H	5.28819	-0.81370	2.17441
C	5.60958	0.68763	-0.11230
H	5.75463	-0.13533	-0.81570
H	5.55977	1.62351	-0.67353
H	6.48006	0.73151	0.54202
C	4.15334	1.65504	1.68885
H	5.00351	1.71535	2.37035
H	4.08661	2.59426	1.13674
H	3.24491	1.52893	2.27487
C	-1.10691	-3.26968	-0.30238
N	-1.53318	-4.29055	0.04235
C	1.88460	-2.90630	-0.73583
H	1.57347	-3.89909	-0.40711
H	2.79031	-3.01682	-1.33535
H	2.12687	-2.32435	0.15219

**6** Energy: -500455.4224518

O	0.65062	0.20233	0.00005
C	-0.41649	1.03584	0.00001
C	1.92815	0.82838	0.00006
H	2.07104	1.44151	-0.88933
H	2.07103	1.44142	0.88951
C	2.95695	-0.28143	-0.00000
F	2.85326	-1.07324	1.08399
F	4.19450	0.25106	0.00001
F	2.85324	-1.07314	-1.08407
C	-1.70715	0.30600	-0.00002
C	-1.77256	-1.09044	-0.00001
C	-2.88573	1.05689	-0.00002
C	-3.00756	-1.72475	0.00001
H	-0.86303	-1.67342	-0.00002
C	-4.11710	0.41841	-0.00002
H	-2.82262	2.13637	-0.00002
C	-4.17921	-0.97296	0.00001

H	-3.05638	-2.80578	0.00003
H	-5.02778	1.00291	-0.00003
H	-5.14045	-1.47089	0.00003
O	-0.29269	2.23892	0.00001

**pent-2-enal** Energy: -145170.2505778

C	-1.03954	0.39060	-0.00000
H	-0.96106	1.47583	0.00007
C	0.09291	-0.32419	-0.00012
H	0.08449	-1.40942	-0.00018
C	1.39258	0.33215	-0.00006
H	1.36026	1.43985	-0.00011
O	2.46283	-0.25093	0.00010
C	-2.41734	-0.16813	0.00005
H	-2.96916	0.18819	-0.87490
H	-2.41975	-1.25771	0.00000
H	-2.96908	0.18811	0.87509

**anilina** Energy: -180554.5638647

C	-1.87733	0.00000	0.00592
C	-1.16852	1.19886	0.00317
C	0.22021	1.20474	-0.00364
C	0.93801	0.00000	-0.00781
C	0.22021	-1.20474	-0.00364
C	-1.16852	-1.19886	0.00316
H	-2.95936	-0.00000	0.01222
H	-1.70061	2.14252	0.00854
H	0.75885	2.14541	-0.00622
H	0.75885	-2.14541	-0.00623
H	-1.70062	-2.14252	0.00854
N	2.32824	-0.00000	-0.07536
H	2.78040	0.83555	0.26387
H	2.78040	-0.83554	0.26392

**benzoinacetonitrila**

Energy: -299534.3510058

C	1.86976	-0.80638	-0.00004
H	1.67510	-1.42817	-0.87714
H	1.67517	-1.42829	0.87700
C	0.92084	0.40390	0.00006
C	3.26959	-0.41352	-0.00007
O	1.36805	1.53147	0.00017
N	4.37897	-0.11353	-0.00009
C	-0.53845	0.12487	0.00003
C	-1.06004	-1.17382	0.00008
C	-1.41841	1.21496	-0.00006
C	-2.43419	-1.37575	0.00005
H	-0.40926	-2.03686	0.00015
C	-2.78836	1.01059	-0.00009
H	-1.01009	2.21612	-0.00010
C	-3.29888	-0.28632	-0.00004
H	-2.82904	-2.38308	0.00009
H	-3.46079	1.85845	-0.00017
H	-4.36946	-0.44632	-0.00007

**isocianeto** Energy: -157368.4254093

C	0.26003	-0.00003	0.00006
C	0.73204	1.18097	0.85718
H	0.37223	1.08268	1.88152
H	1.82200	1.20061	0.87095
H	0.37169	2.12419	0.44620
C	0.73164	-1.33309	0.59394
H	0.37104	-2.17065	-0.00345
H	1.82159	-1.35545	0.60329
H	0.37174	-1.44894	1.61644
C	0.73145	0.15196	-1.45138
H	1.82138	0.15416	-1.47552
H	0.37088	-0.67544	-2.06276
H	0.37135	1.08833	-1.87800
C	-2.35081	0.00019	0.00022
N	-1.18857	0.00006	0.00017

**água** Energy: -47985.7491813

O	0.00000	0.00000	0.11773
H	0.00000	0.76334	-0.47093
H	0.00000	-0.76334	-0.47093

**TFE** Energy: -284251.5500010

C	-0.91054	0.74538	-0.00019
H	-0.92885	1.38013	0.89056
H	-0.92871	1.37997	-0.89107
C	0.41502	0.01533	0.00001
O	-1.93624	-0.22481	-0.00020
H	-2.78704	0.22816	0.00137
F	1.43097	0.90428	-0.00023
F	0.56828	-0.77152	1.08412
F	0.56827	-0.77210	-1.08369

**Ion acilio** Energy: -216431.9139996

C	-1.92877	-0.00033	-0.00003
O	-3.05362	0.00012	-0.00018
C	-0.55060	-0.00026	0.00014
C	0.12921	1.24074	0.00022
C	1.50668	1.21892	-0.00002
C	2.18831	0.00022	-0.00020
C	1.50716	-1.21863	-0.00001
C	0.12960	-1.24090	0.00020
H	-0.42200	2.16971	0.00013
H	2.05591	2.14945	-0.00011
H	3.27013	0.00050	-0.00040
H	2.05654	-2.14907	-0.00004
H	-0.42116	-2.17013	0.00011

**NH<sub>3</sub><sup>+</sup>Ph/9/TFE** Energy: -681289.3733125

O	1.31895	-1.22718	0.42919
H	0.55337	0.20500	1.61013
N	0.15056	1.10722	1.90738
H	0.93160	1.73695	2.10313
H	-0.34483	0.95629	2.78767
C	-0.74670	1.65278	0.86700
C	-0.18250	2.19264	-0.27707
C	-2.11461	1.56896	1.05273

C	-1.02898	2.66163	-1.27394
H	0.89159	2.24247	-0.39714
C	-2.94919	2.04197	0.04694
H	-2.52934	1.13432	1.95233
C	-2.40870	2.58522	-1.11284
H	-0.60620	3.08460	-2.17489
H	-4.02110	1.97661	0.17208
H	-3.06324	2.94837	-1.89376
C	0.52850	-1.54319	-0.65711
C	2.73610	-1.30397	0.26354
H	3.14947	-1.67741	1.19702
H	3.00249	-1.95824	-0.56300
C	3.31714	0.07381	-0.00061
F	2.88475	0.60687	-1.15451
F	4.65412	0.01067	-0.04074
F	2.97612	0.94920	0.98130
C	-0.90165	-1.60095	-0.28862
C	-1.31699	-1.91548	1.00864
C	-1.84757	-1.35881	-1.28751
C	-2.67239	-1.98361	1.30020
H	-0.58581	-2.12635	1.77706
C	-3.19930	-1.41048	-0.98465
H	-1.51266	-1.11627	-2.28656
C	-3.61239	-1.72546	0.30716
H	-2.99469	-2.23685	2.30136
H	-3.93141	-1.20189	-1.75318
H	-4.66837	-1.76753	0.54028
O	0.98552	-1.73051	-1.75193

**NH<sub>3</sub><sup>+</sup>Ph/TFE** Energy: -465087.9696226

O	1.35565	-1.58661	-0.26891
H	1.98337	-2.06708	-0.82329
H	-0.33410	-2.01597	-0.23566
N	-1.37271	-2.11772	-0.23970
H	-1.63078	-2.72876	0.53613
H	-1.63409	-2.59979	-1.10299
C	-2.02830	-0.79993	-0.13588
C	-3.19643	-0.67808	0.59724
C	-1.44979	0.27456	-0.79167
C	-3.80547	0.56982	0.67439
H	-3.62664	-1.53313	1.10239
C	-2.06862	1.51608	-0.70594
H	-0.52964	0.15059	-1.34570
C	-3.24392	1.66355	0.02388
H	-4.71709	0.68302	1.24524
H	-1.62691	2.36639	-1.20761
H	-3.72072	2.63256	0.08879
C	2.03616	-0.85647	0.73651
H	2.82884	-1.43962	1.20663
H	1.30840	-0.56586	1.49113
C	2.65193	0.40900	0.16364
F	1.72581	1.22893	-0.36960
F	3.29855	1.09201	1.12608
F	3.54117	0.12831	-0.81

## 5. Arquivo de Configuração para PyQuiver

\*\*\*\*\*

# This file will control the behavior of PyQuiver.

# Blank lines and lines starting with # will be ignored.

# scaling factor for frequencies

# frequencies will be multiplied by this value

scaling 0.9614

### deprecated: this keyword will now be ignored ###

#frequency\_threshold 50

# imaginaries less than this value in  $i^*cm^{-1}$  will be ignored for the transition mode

imag\_threshold 50

# temperature in K

temperature 383

# specifies the masses used for the light isotopomer

# specify the name of an isotopomer or

# use "default" to use the default masses in weights.dat

mass\_override\_isotopologue default

# all KIEs will be divided by the KIE at this position

# specify the name of an isotopomer or

# use "default" or "none" to skip this step

reference\_isotopomer C3

# Uncomment to calculate absolute KIEs only.

#reference\_isotopomer none

```
# define the isotopomers here
#
# isotopomer name, atom number in ground state, atom number in transition state, valid
replacement atomic weight (must be specified in weights.dat)
#
# for example, 'isotopomer abc 2 4 C13' replaces atom 2 in the gs and atom 4 in the ts with
carbon-13
# and calls the resulting KIE "abc"
#
# add additional isotopomer lines with the same name to give multiple replacements within a
single isotopomer

# the name reference was selected above as the reference isotopomer

isotopomer C1 12 1 13C
isotopomer C2 13 2 13C
isotopomer C3 6 18 13C
isotopomer C4 3 11 13C
isotopomer C5 4 12 13C
isotopomer C6 1 16 13C
isotopomer C7 2 13 13C
isotopomer C8 5 14 13C
*****
```

## 6. Archivo de Input para Jprogdyn

*trajectories.config*

\*\*\*\*\*

### Jprogdyn Configuration File ###

# This file controls the behavior of Jprogdyn.

# By default, Jprogdyn will use "Jprogdyn.conf" as the current configuration file.

#

# To switch to a custom file:

# mvn exec:java -Dconfig.filename="another.config"

# Blank lines and comments starting with # are ignored.

# Comments may be placed after any configuration value with a #.

# All options must be specified on one line.

# File/Directory Locations

working\_directory : use\_current # specify full path or  
"use\_current" to use the current working directory

frequency\_directory : STATIC\_FILES # path relative to  
working\_directory where Jprogdyn should expect the  
initializing trajectories # Gaussian output files to use for

frequency\_file : reactant.out # the file to read in  
frequencies from (Gaussian output with freq=hpmodes)

gaussian\_directory : gaussian # path relative to  
working\_directory in which to run Gaussian jobs  
this directory # run\_gaussian.sh is expected in

gaussian\_max\_filenames : 10000 # maximum number  
of job filenames (should not need to be changed)

# Threading Options

number\_of\_simultaneous\_trajectories : 2 # how many  
trajectories to run simultaneously

# Gaussian Options

```

number_of_processors_per_trajectory      : 12                # how many
processors to use per Gaussian job

memory_per_trajectory                   : 8                  # how much RAM to
use per trajectory in GB

                                                                    # the route card to pass to
Gaussian for a regular force job
gaussian_force_route_card                : M062x scrf=(smd,solvent=dimethylsulfoxide) 6-31+g(d)
pop=none

                                                                    # Jprogdyn will add all other
necessary keywords -- just put in

                                                                    # the level of theory/solvation

gaussian_force_footer                   : @blank           # stuff to put at the
end of every force job (one line please)

# Trajectory Options
job_type                                 : trajectory        # specify "trajectory" to
run trajectories or "analysis"

                                                                    # to analyze existing checkpoints

trajectory_type                          : reaction          # specify "reaction" to
run/analyze a reaction trajectory or

                                                                    # specify "nmr" to run/analyze an
NMR trajectory

number_of_total_trajectories             : 2                  # how many
trajectories to run in total

checkpoint_directory                    : checkpoints        # path relative to
working_directory where Jprogdyn should expect the

                                                                    # any existing trajectory
checkpoints to be (progress will also be

                                                                    # saved here)

checkpoint_prefix                       : Ground_state       # all checkpoint
files will have this prefix

checkpoint_interval                      : 5                  # save progress every n
points, must be between 1 and 50 inclusive

temperature                             : 383.15             # in K

timestep                                : 1.0                # timestep in fs

```

```

number_of_forward_points          : 500                # how many
forward points to compute

number_of_backward_points         : 500                # how many
backward points to compute

# Initialization Options
maximum_number_of_initialization_attempts : 50          # try to
initialize this many times per trajectory then give up
# must be at least 10

harmonic_tolerance                : 0.0005            # the maximum
allowable difference between the desired and actual
# energies of the initial structure in
percent                            # must be at least 0.0001 and less
than 10.0                          # 0.01 is a good starting value

scale_factor                      : 1.0                # vibrational frequencies
will be scaled by this factor      # (1.0 recommended, which is to
say no scaling)                   # must be between 0.5 and 1.5

# draw the initial displacements from...
# quasiclassical = a quantum mechanical canonical ensemble
# classical      = a classical mechanical canonical ensemble
# uniform        = a uniform classical distribution
# ts_positive    = zero displacement but forward velocity
# ts_negative    = zero displacement but negative velocity
# ts_random      = zero displacement but random velocity sign
# none          = do not displace

vibrational_initialization_default : quasiclassical    # all vibrational
modes will be initialized this way unless specified
# otherwise below

vibrational_initialization_override : 0:ts_positive    # set to
no_overrides or a semicolon-separated list of the form
# 0:ts_positive;1:none
# which means initialize mode 0
with no displacements and positive
# velocity and initialize mode 1
with no displacements and no velocity

```

```

# modes are 0-indexed

rotational_initialization_type      : classical                # what kind of
rotational initialization to do (classical or none)

# Reaction Trajectory Termination Conditions
# Note: these options will be ignored if trajectory_type is set to "nmr."
#
# If you want to run all points, comment out all these lines.
# If you want to specify more than one termination condition, add multiple lines that start with
# "termination_condition". If any condition is met, the trajectory will stop.
#
# To use no termination conditions, write a single line:
# termination_condition : no_termination_conditions
#
# In this example, the first condition means to stop the trajectory if the C-F bond distance
# between atoms 8 and 13 exceeds 3 A. Atom numbers are 1-indexed.
#
# termination_condition : bond_length, 8, 13, C-F, greater_than, 3.0
#
# These termination conditions will also be used to assign trajectory outcomes if
# summarize_trajectories_to_screen is set to "yes".

# description of fields:
# bond_length, bond_angle, torsion
# description = one word
# last two fields:
# stop when the internal
# less_than to the given number

termination_condition : no_termination_conditions
# next fields = atom numbers (2, 3, or 4 fields)

coordinate is greater_than, equal, or

# NMR Calculations
# Note: these options will be ignored if trajectory_type is set to "reaction".

nmr_point_interval      : 8                # how often in number of
trajectory points to calculate NMR shieldings
# (8 is recommended)

shieldings_file          : @blank           # the file containing the
NMR shieldings for the stationary point
# at the NMR level of theory
# (expected in

working_directory/frequency_directory)

```

```

gaussian_nmr_route_card      : b3lyp/cc-pvdz          # the route card
to pass to Gaussian for an NMR job

\n for new lines
necessary keywords -- just put in
don't add NMR keyword

gaussian_nmr_footer          : @blank                # stuff to put at the
end of every NMR job (one line please)

symmetry_groups              : @blank                # list of sets of
symmetry-related atoms to average shieldings over
multiple groups

# Analysis Options
# Note: these options will only be processed if job_type is set to "analysis."
analysis_directory           : analysis              # path relative to
working_directory where Jprogdyn will save
# MOLDEN movies to

make_molden_movies          : yes                    # if "yes" will make
movies of each trajectory and save it to
movies will be overwritten)
# analysis_directory (any existing
# files will be named

checkpoint_filename.traj

summarize_trajectories_to_screen : yes                # if "yes" parse the
list of analysis_coordinates below,
# analyze each trajectory, and
print the report to the screen

summary_interval            : 20                     # when printing out a
report of the trajectories to the screen,
# how often to print out updates,
given in trajectory points
# recommended: 20

# place multiple analysis_coordinate entries on separate lines
# to use no analysis coordinates, write a single line:
# analysis_coordinate : no_analysis_coordinates
# description of fields:

```

```

analysis_coordinate          : bond_length, 15, 17, C-N          # bond_length,
bond_angle, torsion
analysis_coordinate          : bond_length, 20, 21, C-H          # next fields =
atom numbers (2, 3, or 4 fields)
                                # description = one word

write_analysis_csv          : yes                              # if "yes", write a
comma-separated file containing the
                                # above coordinates as a function
of time for each trajectory    #
analysis_directory/checkpoint_filename.dat
                                # to a
trajectory)                    # (this means one csv file per
*****

```

*analysis.config*  
\*\*\*\*\*

### Jprogdyn Configuration File ###

```

# This file controls the behavior of Jprogdyn.
# By default, Jprogdyn will use "Jprogdyn.conf" as the current configuration file.
#
# To switch to a custom file:
# mvn exec:java -Dconfig.filename="another.config"

# Blank lines and comments starting with # are ignored.
# Comments may be placed after any configuration value with a #.
# All options must be specified on one line.

```

# File/Directory Locations

```

working_directory          : use_current                      # specify full path or
"use_current" to use the current working directory

frequency_directory        : STATIC_FILES                    # path relative to
working_directory where Jprogdyn should expect the
                                # Gaussian output files to use for
initializing trajectories

frequency_file              : reactant.out                   # the file to read in
frequencies from (Gaussian output with freq=hpmodes)

gaussian_directory         : gaussian                        # path relative to
working_directory in which to run Gaussian jobs

```

```

this directory                                     # run_gaussian.sh is expected in

gaussian_max_filenames      : 10000                # maximum number
of job filenames (should not need to be changed)

# Threading Options
number_of_simultaneous_trajectories : 2           # how many
trajectories to run simultaneously

# Gaussian Options
number_of_processors_per_trajectory : 12          # how many
processors to use per Gaussian job

memory_per_trajectory      : 8                    # how much RAM to
use per trajectory in GB

Gaussian for a regular force job
gaussian_force_route_card  : M062x scrf=(smd,solvent=dimethylsulfoxide) 6-31+g(d)
pop=none
necessary keywords -- just put in                # the route card to pass to
                                                  # Jprogdyn will add all other
                                                  # the level of theory/solvation

gaussian_force_footer      : @blank               # stuff to put at the
end of every force job (one line please)

# Trajectory Options
job_type                   : analysis             # specify "trajectory" to run
trajectories or "analysis" # to analyze existing checkpoints

trajectory_type            : reaction             # specify "reaction" to
run/analyze a reaction trajectory or          # specify "nmr" to run/analyze an
NMR trajectory

number_of_total_trajectories : 2                 # how many
trajectories to run in total

checkpoint_directory       : checkpoints         # path relative to
working_directory where Jprogdyn should expect the

```

```

# any existing trajectory
# saved here)

checkpoint_prefix          : Ground_state          # all checkpoint
files will have this prefix

checkpoint_interval       : 5                    # save progress every n
points, must be between 1 and 50 inclusive

temperature               : 383.15              # in K

timestep                  : 1.0                 # timestep in fs

number_of_forward_points  : 500                 # how many
forward points to compute

number_of_backward_points : 500                 # how many
backward points to compute

# Initialization Options
maximum_number_of_initialization_attempts : 50          # try to
initialize this many times per trajectory then give up
# must be at least 10

harmonic_tolerance        : 0.0005              # the maximum
allowable difference between the desired and actual
# energies of the initial structure in
percent
# must be at least 0.0001 and less
than 10.0
# 0.01 is a good starting value

scale_factor              : 1.0                  # vibrational frequencies
will be scaled by this factor
# (1.0 recommended, which is to
say no scaling)
# must be between 0.5 and 1.5

# draw the initial displacements from...
# quasiclassical = a quantum mechanical canonical ensemble
# classical      = a classical mechanical canonical ensemble
# uniform        = a uniform classical distribution
# ts_positive    = zero displacement but forward velocity
# ts_negative    = zero displacement but negative velocity
# ts_random      = zero displacement but random velocity sign

```

```

# none      = do not displace

vibrational_initialization_default      : quasiclassical      # all vibrational
modes will be initialized this way unless specified

# otherwise below

vibrational_initialization_override      : 0:ts_positive      # set to
no_overrides or a semicolon-separated list of the form

# 0:ts_positive;1:none
# which means initialize mode 0

with no displacements and positive

# velocity and initialize mode 1

with no displacements and no velocity

# modes are 0-indexed

rotational_initialization_type          : classical          # what kind of
rotational initialization to do (classical or none)

# Reaction Trajectory Termination Conditions
# Note: these options will be ignored if trajectory_type is set to "nmr."
#
# If you want to run all points, comment out all these lines.
# If you want to specify more than one termination condition, add multiple lines that start with
# "termination_condition". If any condition is met, the trajectory will stop.
#
# To use no termination conditions, write a single line:
# termination_condition : no_termination_conditions
#
# In this example, the first condition means to stop the trajectory if the C-F bond distance
# between atoms 8 and 13 exceeds 3 A. Atom numbers are 1-indexed.
#
# termination_condition : bond_length, 8, 13, C-F, greater_than, 3.0
#
# These termination conditions will also be used to assign trajectory outcomes if
# summarize_trajectories_to_screen is set to "yes".

termination_condition                   : bond_length, 15, 17, C-N, greater_than, 3.4      #
description of fields:
termination_condition                   : bond_length, 20, 21, C-H, greater_than, 2.6      #
bond_length, bond_angle, torsion

# next fields = atom numbers (2,
3, or 4 fields)

# description = one word
# last two fields:

```

```

coordinate is greater_than, equal, or
# stop when the internal
# less_than to the given number

# NMR Calculations
# Note: these options will be ignored if trajectory_type is set to "reaction".

nmr_point_interval : 8 # how often in number of
trajectory points to calculate NMR shieldings # (8 is recommended)

shieldings_file : @blank # the file containing the
NMR shieldings for the stationary point # at the NMR level of theory
# (expected in
working_directory/frequency_directory)

gaussian_nmr_route_card : b3lyp/cc-pvdz # the route card
to pass to Gaussian for an NMR job # place in quotes, all one line, use
\n for new lines # Jprogdyn will add all other
necessary keywords -- just put in # the level of theory/solvation,
don't add NMR keyword

gaussian_nmr_footer : @blank # stuff to put at the
end of every NMR job (one line please)

symmetry_groups : @blank # list of sets of
symmetry-related atoms to average shieldings over # use a semicolon to specify
multiple groups

# Analysis Options
# Note: these options will only be processed if job_type is set to "analysis."
analysis_directory : analysis # path relative to
working_directory where Jprogdyn will save # MOLDEN movies to

make_molden_movies : yes # if "yes" will make
movies of each trajectory and save it to # analysis_directory (any existing
movies will be overwritten) # files will be named
checkpoint_filename.traj

```

```

summarize_trajectories_to_screen      : yes                # if "yes" parse the
list of analysis_coordinates below,                                     # analyze each trajectory, and
print the report to the screen

summary_interval                     : 20                # when printing out a
report of the trajectories to the screen,                             # how often to print out updates,
given in trajectory points                                           # recommended: 20

# place multiple analysis_coordinate entries on separate lines
# to use no analysis coordinates, write a single line:
# analysis_coordinate : no_analysis_coordinates

analysis_coordinate                  : bond_length, 15, 17, C-N      # description of fields:
bond_angle, torsion                  : bond_length, 20, 21, C-H      # bond_length,
analysis_coordinate                  : bond_length, 20, 21, C-H      # next fields =
atom numbers (2, 3, or 4 fields)                                           # description = one word

write_analysis_csv                   : yes                # if "yes", write a
comma-separated file containing the                                     # above coordinates as a function
of time for each trajectory                                           #
analysis_directory/checkpoint_filename.dat                               # to
trajectory)                                                            # (this means one csv file per
*****

```